



Središnja medicinska knjižnica

Munivrana Škvorc, Helena (2014) *Čimbenici rizika atopijskih bolesti u školske djece [Risk factors for atopy diseases in schoolchildren].*
Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.

<http://medlib.mef.hr/2130>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Helena Munivrana Škvorc

**Čimbenici rizika atopijskih bolesti u
školske djece**

DISERTACIJA



Zagreb, 2014.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Helena Munivrana Škvorc

**Čimbenici rizika atopijskih bolesti u
školske djece**

DISERTACIJA

Zagreb, 2014.

Disertacija je izrađena u Dječjoj bolnici Srebrnjak uz suradnju Županijske bolnice Čakovec, Doma zdravlja Čakovec te osnovnih škola na području Međimurske županije.

Voditelj rada: dr. sc. Mirjana Turkalj, dr. med.

Između mnogih kojima dugujem zahvalu, posebno zahvaljujem:

- svojoj mentorici doc. dr. sc. Mirjani Turkalj i prof. dr. sc. Davoru Plavecu za nesebičnu stručnu pomoć, savjete i podršku pri izradi disertacije,
- svojoj cijeloj obitelji na svesrdnoj podršci prilikom izrade disertacije, a osobito svojoj majci Štefaniji Munivrana, dr. med., za stručnu pomoć prilikom obrade pacijenata,
- Županijskom Uredu za društvene djelatnosti Međimurske županije, Etičkom povjerenstvu Županijske bolnice Čakovec te Ravnateljstvu Doma zdravlja Čakovec koji su odobrili ispitivanje,
- svim ravnateljima i nastavnicima osnovnih škola Međimurske županije u kojima je provedeno ispitivanje te
- svim roditeljima i djeci koja su bila uključena u ispitivanje.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1 Atopija i alergija	1
1.2 Alergijske bolesti	2
a) Alergijska astma	2
i) Recidivirajuće piskanje	7
b) Alergijski rinitis	7
c) Atopijski dermatitis	10
1.3 Prevalencija i incidencija atopijskih bolesti u djece	12
a) Epidemiološke studije u svijetu	12
b) Epidemiološke studije u Hrvatskoj	13
c) ISAAC studija	14
i) Prva faza	15
ii) Druga faza	16
iii) Treća faza	17
iv) Četvrta faza	17
1.4 Čimbenici rizika za pojavu i razvoj atopijskih bolesti	17
a) Nasljeđe i atopijske bolesti	17
b) Senzibilizacija	18
c) Provokativni čimbenici	19
i) Izloženost duhanskom dimu	19
ii) Onečišćenje okoliša	20
iii) Izloženost alergenima	20
iv) Upotreba antibiotika i paracetamola	21
v) Vakcinacija	22
d) Protektivni čimbenici	22
i) Izloženost bakterijskim antigenima	22
ii) Infekcije parazitima	24
iii) Dojenje	24
e) Socioekonomski čimbenici	25
1.5 Razlozi porasta atopijskih bolesti u svijetu	26
a) Higijenska hipoteza	26
b) Promjene crijevne flore	26
c) Prehrana i atopija	27

1.6 Dijagnostika atopijskih bolesti	28
a) kožni testovi	29
b) in vitro dijagnostika	30
c) spirometrija	31
d) ostali testovi	32
e) dijagnostika u epidemiološkim studijama	34
1.7 Liječenje alergijskih bolesti	35
a) Prevencija atopijskih bolesti	35
i) Primarna prevencija	35
ii) Sekundarna prevencija	35
iii) Tercijarna prevencija	35
b) Farmakoterapija	36
c) Specifična imunoterapija ili hiposenzibilizacija	36
d) Edukacija bolesnika	37
2. OBRAZLOŽENJE TEME	38
2.1 Hipoteza	38
2.2 Cilj rada	38
3. EKSPERIMENTALNI DIO	40
3.1 Ispitanici i metode rada	40
a) Prva faza ispitivanja	40
b) Druga faza ispitivanja	41
3.2 Statistička analiza	42
4. REZULTATI	43
4.1 Rezultati prve faze ispitivanja	43
a) Osnovne karakteristike ispitivane populacije	43
b) Prevalencija simptoma astme	44
c) Prevalencija simptoma alergijskog rinitisa/rinokonjunktivitisa	44
d) Prevalencija simptoma atopijskog dermatitisa	45
e) Kombinacija simptoma atopijskih bolesti	47
f) Usporedba sa podacima iz drugih regija u Hrvatskoj	48
4.2 Rezultati druge faze ispitivanja	50
a) Osnovne karakteristike ispitivane populacije	50
b) Prevalencija simptoma alergijskih bolesti unutar skupine ispitanika sa simptomima atopijskih bolesti	51

i)	Prevalencija simptoma astme unutar skupine ispitanika sa simptomima atopijskih bolesti	51
ii)	Prevalencija simptoma alergijskog rinitisa/rinokonjunktivitisa unutar skupine ispitanika sa simptomima atopijskih bolesti	51
iii)	Prevalencija simptoma atopijskog dermatitisa unutar skupine ispitanika sa simptomima atopijskih bolesti	51
c)	Rizični čimbenici za razvoj simptoma atopijskih bolesti	53
i)	Pozitivna obiteljska anamneza	53
ii)	Izloženost kućnim ljubimcima i domaćim životinjama	56
iii)	Izloženost inhalacijskim alergenima i iritansima u kućanstvu	58
iv)	Izloženost duhanskom dimu	59
v)	Izloženost infekcijama i upotreba paracetamola u prvoj godini života	62
vi)	Upotreba antibiotika	64
vii)	Infestacija parazitima	66
viii)	Vakcinacija	67
ix)	Boravak u kolektivu	70
x)	Broj članova kućanstva	71
xi)	Redoslijed poroda	72
xii)	Dojenje	73
xiii)	Senzibilizacija na inhalacijske alergene	73
xiv)	Multivarijantna analiza rizičnih čimbenika za piskanje u prsima u zadnjih 12 mjeseci	76
xv)	Multivarijantna analiza rizičnih čimbenika za simptome alergijskog rinitisa u zadnjih 12 mjeseci	77
xvi)	Multivarijantna analiza rizičnih čimbenika za simptome atopijskog dermatitisa u zadnjih 12 mjeseci	79
xvii)	Multivarijantna analiza rizičnih čimbenika za razvoj senzibilizacije	80
5.	RASPRAVA	82
6.	ZAKLJUČCI	99
7.	SAŽETAK	101
8.	SUMMARY	103

9. LITERATURA	105
10. PRILOG 1	125
11. PRILOG 2	130
12. PRILOG 3	145
13. PRILOG 4	146
14. ŽIVOTOPIS	147

1. UVOD

Prevalencija astme i alergijskih bolesti (alergijski rinitis/rinokonjunktivitis, atopijski dermatitis, alergija na hranu) u djece pokazuje stalni trend porasta, osobito u razvijenim zemljama svijeta (1). Iako su prve epidemiološke studije o alergijskim bolestima objavljene već krajem 19. stoljeća, ozbiljnija istraživanja se provode posljednjih tridesetak godina.

Unatoč velikom broju provedenih epidemioloških studija, dobivene rezultate je bilo teško uspoređivati jer nisu korištene jednake metode rada. Upravo radi potrebe lakšeg i objektivnijeg uspoređivanja i tumačenja dobivenih podataka, organizirane su multicentrične, međunarodne studije, u kojima je u svim provedenim centrima bila korištena jednaka metodologija (2). Jedna od njih je velika međunarodna tzv. ISAAC studija (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), organizirana početkom devedesetih godina prošlog stoljeća (3).

Rezultati provedenih epidemioloških studija nedvojbeno pokazuju značajan trend porasta incidencije i prevalencije alergijskih bolesti u svijetu. Razlozi tomu, unatoč velikom broju znanstvenih publikacija, nisu poznati. Danas je jasno da se trend porasta incidencije i prevalencije alergijskih bolesti ne može objasniti isključivo posljedicom poboljšane zdravstvene zaštite, boljom detekcijom i većom „svijesti“ o alergijskim bolestima.

Danas se smatra da su čimbenici okoliša, ključni čimbenici rizika, odgovorni za porast učestalosti alergijskih bolesti u djece (4).

1.1. ATOPIJA I ALERGIJA

Atopija se definira kao sklonost stvaranju visokih koncentracija protutijela klase IgE u kontaktu s alergenima iz okoliša (5). Manifestira se povišenom koncentracijom ukupnih i specifičnih IgE protutijela u serumu i pozitivnim odgovorom u kožnom ubodnom testu na jedan ili više standardiziranih inhalacijskih i/ili nutritivnih alergena. Atopija je važan čimbenik rizika za astmu i smatra se da čak 75 - 90% astme u dječjoj dobi ima atopijsku podlogu (6).

Alergija se definira kao neumjeren (prejak) i stoga nepovoljan imuni odgovor organizma na neki imunološki podražaj, tj. na dodir s nekim antigenom, u ovom slučaju

nazvanim alergenom, a što se ispoljava kao smetnja ili bolest u ponovljenim susretima s tim alergenom (7).

Iako se često pojam atopija i alergija koriste kao istoznačnica, postoji razlika. Atopija je pretjerani imunološki odgovor posredovan IgE protutijelima, dok je alergija pretjerani imunološki odgovor na strani antigen, koji ne mora biti nužno posredovan IgE protutijelima. Dakle, atopijske bolesti su dio alergijskih bolesti, dok alergijske bolesti ne moraju biti atopijske.

1.2. ALERGIJSKE BOLESTI

U alergijske bolesti i stanja u širem smislu ubrajaju se alergijska astma, alergijski rinitis i/ili alergijski konjunktivitis, atopijski dermatitis i alergija na hranu.

a) Alergijska astma

Astma je jedna od najčešćih kroničnih bolesti, osobito u razvijenim zemljama svijeta. Procjenjuje se da od nje danas boluje oko 300 milijuna ljudi diljem svijeta, te da je uzrokom prerane smrti oko 250 000 ljudi godišnje. Karakterizirana je hiperreaktivnošću bronha i ponavljajućim atakama bronhoopstrukcije. Prevalencija i incidencija bronhalne astme je zadnjih desetljeća u porastu, osobito u dječjoj dobi (1). U više od 80% slučajeva se pojavljuje prije 6. godine života (8).

Prema međunarodnim smjernicama astma je sindrom obilježen kroničnom upalom dišnih putova, u kojoj sudjeluju mnoge stanice, a najvažnije su mastociti, eozinofilni granulociti i limfociti T. Kronična upala je udružena sa hiperreaktivnošću bronha te uzrokuje bronhokonstrikciju, kašalj i pritisak u prsima, često noću ili pred jutro. Te smetnje protoka zraka su često reverzibilne i prođu spontano ili na terapiju (9).

Etiologija bolesti je vrlo složena, a čimbenici rizika uz genetsku predispoziciju uključuju i utjecaje čimbenika okoliša, koje možemo podijeliti na provokativne (npr. izloženost duhanskom dimu ili izloženost alergenima) i protektivne (npr. izloženost bakterijskim antigenima ili parazitima).

Astmu danas smatramo sindromom, koji se ispoljava različitim fenotipovima, a iste možemo klasificirati prema dobi i dominantnim pokretačima, težini i razini kontrole bolesti.

Dob djeteta i definiranje pokretača astme se smatraju glavnim kriterijima karakterizacije različitih fenotipova astme. Dob djeteta je jedna od važnijih odrednica jer se bolest očituje različito u različitim dobnim skupinama. Prema europskim tzv. PRACTALL smjernicama (10), prema dobi definiramo četiri skupine bolesnika: dojenčad i mala djeca (0 do 2 godine), predškolska djeca (3 do 5 godina), školska djeca (6 do 12 godina) i adolescenti.

Temeljem kriterija **pokretača** bolesti predložena su četiri fenotipa – astma inducirana virusima, vježbom, alergenima te neatopijska astma (ne pripada ni jednom od prethodnih fenotipova). U dječjoj dobi dva glavna fenotipa su astma uzrokovana virusom i alergenom.

Prema **težini kliničke slike** astma se klasificira u četiri kategorije: povremena, blaga trajna, umjerena trajna i teška trajna astma (*Tablica 1*).

Prema **stupnju kontrole bolesti** astma se klasificira u tri kategorije: kontrolirana, djelomično kontrolirana i nekontrolirana astma (*Tablica 2*) (9).

Tablica 1. Klasifikacija astme prema težini kliničke slike.

Povremena astma
<p>Simptomi manje od jednom tjedno</p> <p>Kratke egzacerbacije</p> <p>Noćni simptomi ne više od dvaput mjesečno</p> <p>FEV1 ili PEF $\geq 80\%$</p> <p>PEF ili FEV1 varijabilnost $< 20\%$</p>
Blaga trajna astma
<p>Simptomi više od jednom tjedno, ali manje od jednom dnevno</p> <p>Egzacerbacije mogu utjecati na aktivnost ili spavanje</p> <p>Noćni simptomi više od dvaput mjesečno</p> <p>FEV1 ili PEF $\geq 80\%$</p> <p>PEF ili FEV1 varijabilnost $< 20 - 30\%$</p>
Umjerena trajna astma
<p>Simptomi svakodnevno</p> <p>Egzacerbacije mogu utjecati na aktivnost ili spavanje</p> <p>Noćni simptomi više od jednom tjedno</p> <p>Svakodnevno korištenje inhalacijskih kratko djelujućih β_2-agonista</p> <p>FEV1 ili PEF $60 - 80\%$</p> <p>PEF ili FEV1 varijabilnost $> 30\%$</p>
Teška trajna astma
<p>Simptomi svakodnevno</p> <p>Česte egzacerbacije</p> <p>Česti simptomi noćne astme</p> <p>Ograničenje fizičke aktivnosti</p> <p>FEV1 ili PEF $\leq 60\%$</p> <p>PEF ili FEV1 varijabilnost $> 30\%$</p>

Tablica 2. Klasifikacija astme prema stupnju kontrole bolesti.

Osobine bolesti	Kontrolirana astma (sve od navedenog)	Djelomično Kontrolirana astma (svako mjerenje prisutno u svakom tjednu)	Nekontrolirana astma
Dnevni simptomi	Nema (dva puta ili manje tjedno)	Više od dva puta tjedno	Tri ili više obilježja djelomično kontrolirane astme prisutna u svakom tjednu
Ograničenja aktivnosti	Nema	Rijetko	
Noćni simptomi/buđenje	Nema	Rijetko	
Potreba za simptomatskim lijekovima	Nema (dva puta ili manje tjedno)	Više od dva puta tjedno	
Plućna funkcija (PEF ili FEV 1)	Normalna	< 80% predviđene ili najbolje osobne	
Pogoršanja	Nema	Jednom ili više puta godišnje	Jednom tjedno

Liječenje astme se sastoji od izbjegavanja alergena i iritansa, primjene lijekova te edukacije pacijenta i njegove obitelji o prepoznavanju i izbjegavanju okidača (prevencija), primjeni simptomatskih lijekova i lijekova za kontrolu astme. Lijekovi koji se primjenjuju za liječenje astme se dijele u osnovne lijekove (tzv. *controllers*) i simptomatske lijekove (tzv. *relievers*). Osnovnim lijekovima se suprimira alergijska upala u dišnim putovima i preveniraju se pogoršanja bolesti, a glavnu ulogu među njima imaju inhalacijski kortikosteroidi. Od ostalih osnovnih lijekova preporučuju se antileukotrijeni te β 2-agonisti dugog djelovanja koji se primjenjuju u fiksnim

kombinacijama s inhalacijskim kortikosteroidom. Skupinu simptomatskih lijekova čine β 2-agonisti kratkog djelovanja i ostali bronhodilatatori (npr. ipratropij bromid, metilksantini) a najčešće primjenjivani lijek je β 2-agonist - salbutamol. Uvođenje terapije astme prema stupnju težine bolesti prikazano je na *Tablici 3* (9).

Tablica 3. Uvođenje terapije astme prema stupnju težine bolesti.

Povremena astma
β 2-agonisti kratkog djelovanja - salbutamol U slučaju da astma nije kontrolirana, prijeći na sljedeći stupanj
Blaga trajna astma
Niska doza inhalacijskih kortikosteroida (dnevna doza od 100 do 200 mcg) ili antileukotrijeni (osobito dojenčad iznad 6 mjeseci) U slučaju da astma nije kontrolirana nakon uvođenja terapije, prijeći na sljedeći stupanj.
Umjerena trajna astma
Srednja doza inhalacijskih kortikosteroida (dnevna doza od 200 do 400 mcg) ili Srednja doza inhalacijskih kortikosteroida + antileukotrijeni ili Srednja doza inhalacijskih kortikosteroida + β 2-agonisti dugog djelovanja U slučaju da astma nije kontrolirana nakon uvođenja terapije, prijeći na sljedeći stupanj.
Teška trajna astma
Visoka doza inhalacijskih kortikosteroida (dnevna doza > 400 mcg) + antileukotrijeni ili β 2-agonisti dugog djelovanja ili Dodatak oralnog kortikosteroida kroz kratko vrijeme

Da bismo spriječili nastanak kroničnih promjena i progresivnog propadanja plućne funkcije, potrebno je pravovremeno postaviti dijagnozu astme i započeti liječenje. Iako u većini slučajeva astma započinje u predškolskoj dobi, dijagnoza bolesti se često ne

postavlja dovoljno rano te se ne započinje pravovremeno liječenje. Osim straha od pogrešnog "obilježavanja" djeteta dijagnozom kronične bolesti, jedan od razloga zakašnjelog postavljanja dijagnoze astme je diferencijalno dijagnostički problem razlikovanja astme od recidivirajućeg piskanja u dojenčadi i djece predškolske dobi.

i) Recidivirajuće piskanje

Gotovo polovica djece u prvih 6 godina je imala ponavljajuće epizode piskanja, osobito za vrijeme virusnih infekcija donjeg dišnog sustava. Prema fenotipu razlikujemo četiri različita obrasca ponavljajućeg piskanja u djece (11):

1. Prolazno rano piskanje – prva epizoda bronhoopstrukcije se obično javlja u 1. godini života, s najvišom prevalencijom u 2. i 3. godini i najčešće prolazi u 6. godini. Obično se javlja u djece s negativnom obiteljskom anamnezom u vezi atopije, bez drugih kliničkih i laboratorijskih manifestacija atopije. Piskanje je vezano uz anatomiju dišnih putova, a rizik za kasniji razvoj astme nije povećan.
2. Neatopijsko piskanje izazvano virusima – obično počinje oko 1. godine života, ima najvišu prevalenciju između 4. i 5. godine i najčešće prestaje do rane školske dobi.
3. Kasno piskanje – prva epizoda piskanja se obično javlja iza 3. godine života. U dobi od 6 godina piskanje je i dalje prisutno, a često je prisutna i senzibilizacija na inhalacijske alergene.
4. Trajno piskanje - prva epizoda piskanja se najčešće javlja u dojenačkoj dobi, te se dalje nastavlja u školsku dob. Obično se javlja u djece s pozitivnom obiteljskom anamnezom vezano uz atopiju, te s drugim kliničkim (astma, alergijski rinitis, atopijski dermatitis) i laboratorijskim (eozinofilija, povišena razina ukupnog IgE) manifestacijama atopije. U dobi od 6 godina obično je prisutna senzibilizacija na inhalacijske alergene.

b) Alergijski rinitis

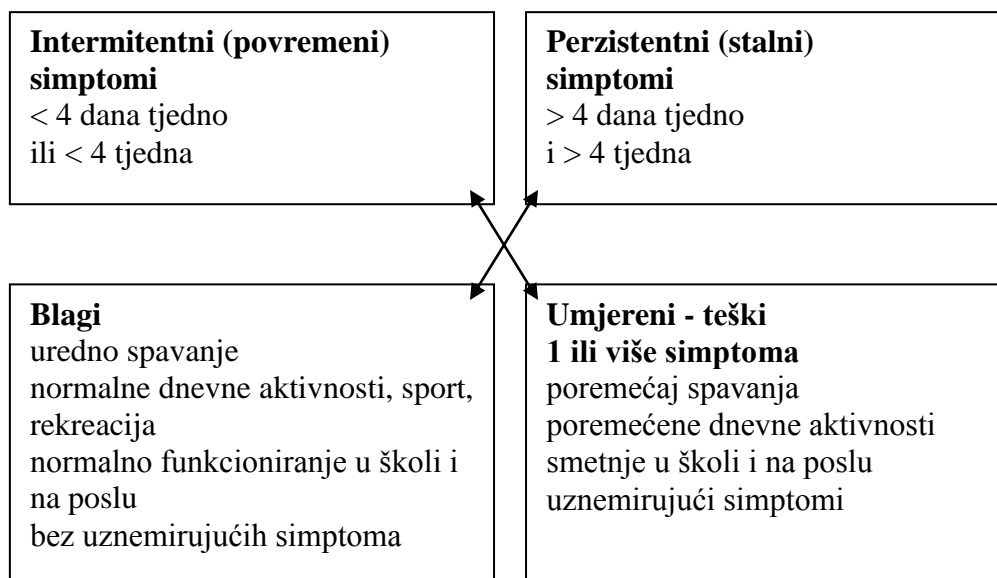
Alergijski rinitis/rinokonjunktivitis predstavlja kao i astma globalni problem u svijetu, jer zahvaća 10 do 20% svjetske populacije. Prevalencija u razvijenim zemljama svijeta doseže i do 40% u dječjoj dobi, te je u stalnom porastu. Alergijski rinitis značajno utječe na kvalitetu života i čimbenik je rizika za razvoj astme (12). Zbog epidemiološke

povezanosti, brojnih zajedničkih rizičnih čimbenika, slične imunopatologije kao i sličnog terapijskog pristupa zajedno s astmom čini alergijski sindrom jedinstvenih dišnih puteva (13). Koncept alergijskog sindroma jedinstvenih dišnih puteva ima dijagnostičku i terapijsku važnost, što znači da je potrebno provesti dijagnostičke postupke za dokaz astme i alergijskog rinitisa bez obzira radi kojih se simptoma bolesnik javlja, te da je potrebno istovremeno liječenje bolesti gornjih i donjih dišnih puteva u svrhu postizanja maksimalnog terapijskog učinka.

Prema međunarodnim ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) smjernicama alergijski rinitis je sindrom obilježen imunološki uzrokovanom (najčešće IgE ovisnom) upalom nosne sluznice nakon izlaganja alergenima. Simptomi su rinoreja, opstrukcija i svrbež nosa, kihanje i postnazalni drip. Vrlo često ga prate simptomi alergijskog konjunktivitisa (13).

Alergijski rinitis se prema ARIA smjernicama može klasificirati temeljem trajanja simptoma bolesti (intermitentni, perzistentni) ili temeljem težine kliničke slike (blagi, umjereni, teški) (*Slika 1*) (13).

Slika 1. Klasifikacija alergijskog rinitisa prema ARIA smjernicama.



Liječenje alergijskog rinitisa kao i liječenje astme provodi se osim edukacije bolesnika, primjenom mjera primarne prevencije (izbjegavanje alergena, mjere kontrole okoliša),

nespecifičnih mjera liječenja (toaleta nosa fiziološkom otopinom), primjenom simptomatske terapije (dekongestivi – kratkotrajna primjena u odraslih) farmakoterapije te primjenom specifične imunoterapije. Specifična imunoterapija je etiološka terapija kojom se može modificirati imunološki odgovor na alergene (postići tolerancija) te utjecati na tijek razvoja alergijskih bolesti (npr. razvoj astme u bolesnika s alergijskim rinitisom). Lijekove koji se primjenjuju u liječenju alergijskog rinitisa možemo podijeliti u nekoliko temeljnih skupina: stabilizatori mastocita - kromoni, antihistaminici (lokalni i sistemski), antileukotrijeni i kortikosteroidi (lokalni ili tzv. intranazalni i sistemski). Prema ARIA smjernicama liječenje alergijskog rinitisa se provodi ovisno o vrsti i težini bolesti (*Tablica 4*) (13).

Tablica 4. Liječenje alergijskog rinitisa prema ARIA smjernicama

Intermitentni (povremeni)		Perzistentni (trajni)		
Blagi	Umjereni/teški	Blagi	Umjereni/teški	
antihistaminik i/ili antileukotrijen	antihistaminik i/ili dekonjestiv ili intranazalni kortikosteroid ili antileukotrijen/kromon		intranazalni kortikosteroid ili antihistaminik/antileukotrijen	
	Trajni rinitis procjena nakon 2 - 4 tjedna		Procjena nakon 2 - 4 tjedna	
	Uspjeh: nastaviti	Neuspjeh: povisiti dozu/ dodati lijeak	Uspjeh: nastaviti	Neuspjeh: povisiti dozu/ dodati lijeak
				Procjena dijagnoze
				Povisiti/dodati KS + kod svrbeža nosa dodati antihistaminik, kod rinoreje dodati ipatropij, kod kongestije nosa kratkotrajno dodati oralni KS/dekonjestiv

c) Atopijski dermatitis

Atopijski dermatitis je jedna od najčešćih bolesti kože u dječjoj dobi, a javlja se u čak do 20% djece. Često se javlja u obiteljima s pozitivnom obiteljskom anamnezom glede atopijskih bolesti, te je često prva bolest u atopijskom maršu na putu kasnijeg nastanka drugih atopijskih bolesti (alergiji rinitis i astma). Obično se javlja u dojenačkoj dobi, a oko 40% djece s atopijskim dermatitisom dobije alergijsku astmu u kasnijoj dobi.

Atopijski dermatitis je kronično-recidivirajuća upalna dermatoza obilježena svrbežom, suhoćom kože i tipičnom kliničkom slikom ovisnom o dobi bolesnika.

U dojenačkoj dobi u akutnim promjenama nalazimo eritematozne promjene s papulama i vezikulama, dok su kronične promjene karakterizirane simetričnim, suhim, ljuskavim, eritematoznim plakovima s papulama na licu, najčešće na području obraza i čelu, uz pošteđenu perioralnu regiju. Promjene se često šire na vlasište, gornji dio trupa, ekstenzorne strane udova, te dorzume šaka i stopala. U kasnijem djetinjstvu i adolescenciji promjene su uglavnom smještene na pregibima velikih zglobova, dorzumima šakama i stopalima, prstima ruku i nogu, te na vjeđama i periorbitalno, a zbog prisutnog svrbeža često su prisutne i ekzorijacije i lihenifikacije (14).

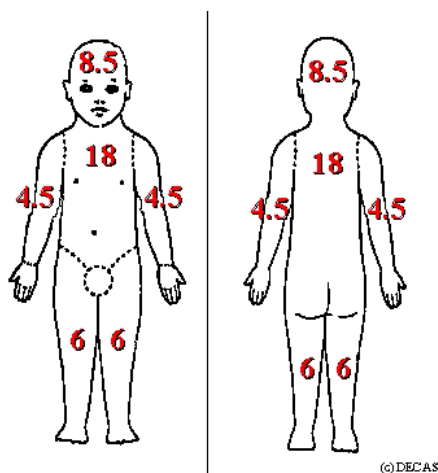
Dijagnoza se postavlja temeljem anamnestičkih podataka, kliničke slike, laboratorijskih nalaza (eozinofilija u perifernoj krvi, ukupni i specifični IgE) i kožnih testova.

Kao kriterij kliničke slike i uspješnosti terapije najčešće se koristi SCORAD indeks (Severity **SC**Oring **A**topic **D**ermatitis) koji je razvila Europska radna skupina za atopijski dermatitis (15). SCORAD indeks ocjenjuje dvije vrste simptoma: objektivne (proširenost i intenzitet promjena) i subjektivne simptome (svrbež, nesanica) te se na temelju zbroja bodova ocjenjuje težina kliničke slike (*Slika 2*).

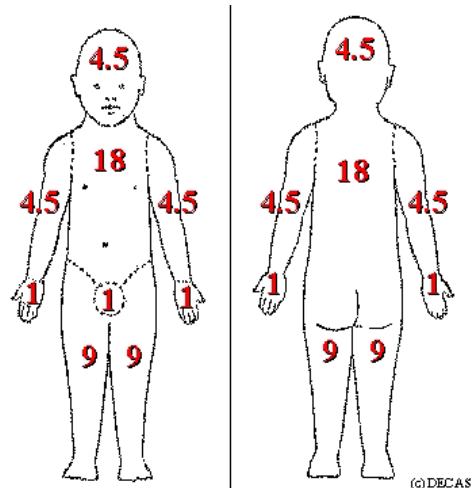
Slika 2. SCORAD indeks

A: Pravilo devetke izračunavanja zahvaćene površine

Za djecu < 2 godine



Za djecu > 2 godine



B: Intenzitet simptoma (bodovi 0 - ne, 1 - blagi, 2 - umjereni, 3 - teški za svaki navedeni simptom)

Kriteriji: eritem, edem/papule, kruste, ekzorijacije, lihenifikacije

C: Subjektivni simptomi (bodovi od 0 do 10 za svaki navedeni simptom)

Kriteriji: svrbež, poremećaj spavanja

Maksimalan broj bodova:

A= proširenost 100

B= intenzitet 18

C= subjektivni simptomi 20

SCORAD FORMULA: $A/5 + 7B/2 + C$

SCORAD indeks: blagi atopijski dermatitis < 25 bodova,

umjereni atopijski dermatitis 25 - 50 bodova,

teški atopijski dermatitis > 50 bodova

Liječenje se sastoji od edukacije bolesnika i njegove obitelji, provođenja općih mjera primarne prevencije (izbjegavanje alergena, mjere kontrole okoliša), dobre higijene i njege kože (uljne kupke, neutralne kreme) te protuupalne terapije. Najvažniju ulogu u liječenju imaju lokalni kortikosteroidi, a ako bolesnik ne reagira povoljno na terapiju mogu se upotrebljavati lokalni imunomodulatori (takrolimus i pimekrolimus). Od ostale terapije upotrebljavaju se antihistaminici, fototerapija, antileukotrijeni kod bolesnika s udruženom astmom i/ili alergijskim rinitisom, lokalni antibiotici kod superinfekcija kože, dok su kod teških refrakternih slučajeva indicirani sistemski imunosupresivi (16).

1.3 PREVALENCIJA I INCIDENCIJA ATOPIJSKIH BOLESTI U DJECE

a) Epidemiološke studije u svijetu

Atopijske bolesti (astma, alergijski rinitis/rinokonjunktivitis, atopijski dermatitis) su najčešće kronične bolesti dječje dobi čija je prevalencija u stalnom porastu (1). Točan uzrok porasta prevalencije kako je ranije rečeno, nije jasan (4). Zbog potrebe lakšeg uspoređivanja i tumačenja podataka koji bi rasvijetlili uzrok porasta prevalencije, organizirane su velike međunarodne studije, od kojih su najpoznatije ISAAC studija (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) u dječjoj populaciji te ECRHS studija (European Community Respiratory Health Survey) u populaciji mlađih odraslih (2).

Od svih kontinenata najveći broj studija je objavljen u Europi.

U Velikoj Britaniji je 1980. godine prevalencija simptoma astme iznosila 7.6% u mlađoj dobnoj skupini (6 - 10 godina), a 1986. godine 6.6% u starijoj dobnoj skupini (16 godina) (17). Tijekom 1995/95 godine provedena je ISAAC studija faza I u kojoj je prevalencija simptoma astme u Velikoj Britaniji bila najviša u Europi i iznosila je 32.3% u starijoj dobnoj skupini (12-14 godina) (18). Iako većinu provedenih epidemioloških studija nije bilo moguće uspoređivati sa standardiziranom ISAAC studijom, rezultate spomenutih studija je bilo moguće usporediti zbog korištenja slične metodologije, te je jasno vidljiv trend porasta prevalencije astme.

Od europskih zemalja najniže prevalencije astme nađene su u Albaniji, Austriji, Belgiji, Cipru, Estoniji, Finskoj, Francuskoj, Grčkoj, Mađarskoj, Italiji, Latviji, Malti, Rumunjskoj, Slovačkoj i Švicarskoj (18).

Velik broj studija je također proveden u Australiji i Novom Zelandu. Većina je temeljena na ISAAC protokolu, a prevalencija simptoma astme pokazuje vrlo visoke vrijednosti, čak do 30% među starijom dobnom skupinom djece (13 - 14 godina) (18).

U SAD-u je između 1988. i 1994. godine provedena epidemiološka studija (Third National Health and Nutrition Examination Survey) koja je pokazala prevalenciju piskanja 26.4% u male djece (2 - 3 godine) i 13.4% u starije djece (9 - 11 godina) (19).

U Kanadi je prevalencija simptoma astme (30.6%) viša u djece starije dobne skupine (13 - 14 godina), nego u mlađe (6 - 7 godina) gdje je iznosila 20.1%. Na području Američkog kontinenta najniže vrijednosti nađene su u Meksiku (18).

U Africi i zemljama Istočnog Mediterana je osim ISAAC studije učinjene 1994/95 godine, proveden relativno mali broj epidemiološki studija. U Africi je najniža prevalencija astme nađena u Etiopiji (2% u dobnoj skupini 0 - 9 godina; 1.7% u dobnoj skupini 10 - 19 godina) (20), dok su najviše vrijednosti nađene u Republici Južna Afrika (26.8% u dobnoj skupini 7 - 8 godina) 1993. godine. Rezultati ISAAC studije pokazuju slične vrijednosti.

U istočnomediteranskim zemljama najniža prevalencija astme nađena je u Iranu i Palestini, dok su visoke vrijednosti nađene u Izraelu (21), Kuvajtu (22) i Malti (18).

Među studijama provedenim u Aziji niske prevalencije astme nađene su u Kini, Hong Kongu, Indiji i Indoneziji dok su visoke vrijednosti nađene u Japanu, Koreji i Singapuru (18).

b) Epidemiološke studije u Hrvatskoj

Prve epidemiološke studije alergijskih bolesti na području Hrvatske počele su se provoditi prije tridesetak godina. Jedna od prvih studija je provedena na području Grada Zagreba (Kolbas V, Lokar R, Stanić M, Krznarić-Sučić Z) 1978./79. godine kojom je obuhvaćeno gotovo 90 000 ispitanika u dobi od 7 do 18 godina te je nađena prevalencija astme od 1.3% (23). Iako je u daljnjim ispitivanjima korištena različita metodologija u različitim dobnim skupinama, bilo je vidljivo da postoji trend porasta prevalencije astme (23 - 27) (*Tablica 5.*)

Tablica 5. Kronološki pregled prevalencije astme u školske djece na području Hrvatske u starijim epidemiološkim studijama

Autor	Godina	Područje	Uzorak	Dob	Prevalencija
Kolbas, V., i sur.	1978./79.	Zagreb	88673	7 - 18	1,3
Restović-Sirotković, M.	1982./83.	Split	510	6 - 14	2,8
Banac, S.	1988./89.	Cres – Lošinj	1201	7 - 14	5,9
Aberle, N. i sur.	1990.	Slavonski Brod		2 - 15	3,6
Radonić, M.	1998.	Dubrovnik	1778	9 - 15	6,9

Epidemioloških studija o prevalenciji alergijskog rinitisa je bilo još manje (24,28), te je prevalencija iznosila do 3%, dok studije o prevalenciji atopijskog dermatitisa nisu ni rađene u to vrijeme.

Unatrag desetak godina u Hrvatskoj je provedeno 5 epidemioloških studija astme, alergijskog rinitisa i atopijskog dermatitisa temeljeno na standardiziranom ISAAC protokolu, čiji podaci pokazuju da Hrvatska spada u zemlje s umjerenom prevalencijom atopijskih bolesti (29-33). Osim na području Primorsko-Goranske županije, studije do sada nisu ponovljene u drugim centrima. Prema rezultatima te studije prisutan je daljnji trend porasta prevalencije alergijskih bolesti u starijoj dobnoj skupini (34).

c) ISAAC studija

Najveća epidemiološka standardizirana međunarodna studija provedena među dječjoj populacijom je kako je ranije navedeno ISAAC studija koja je organizirana početkom devedesetih godina prošlog stoljeća u Novom Zelandu. Do sada je njenim istraživanjima obuhvaćeno gotovo dva milijuna djece diljem svijeta, u više od stotinu zemalja korištena je jedinstvena metodologija istraživanja koja se temeljila na standardiziranim upitnicima u kojima se u nekoliko pitanja detektiraju simptomi atopijskih bolesti u djece. Upitnici su izvorno napisani na engleskom jeziku, te se u

slučaju da se ispitivanje ne provodi na engleskom govornom području, prevode prema originalnim smjernicama za prevođenje od strane liječnika specijalista iz područja alergologije (35). Upitnici se nalaze u prilogu (*Prilog 1* i *Prilog 2*).

ISAAC studija sastoji se od četiri faze.

i) Prva faza

Prva faza studije do sada je provedena u 156 centara u 56 zemalja svijeta, te je u nju ukupno do sada uključeno 721601 djece u dvije dobne skupine (starija grupa 13 - 14 godina: mlađa grupa 6 - 7 godina). U prvoj fazi studije se istražuje prevalencija i težina pojedinih oblika alergijskih bolesti (astme, alergijskog rinitisa/rinokonjunktivitisa i atopijskog dermatitisa) u određenoj populaciji, radi se usporedba dobivenih rezultata unutar i između pojedinih zemalja svijeta te se postavljaju temelji za daljnja istraživanja etioloških čimbenika. Ispitivanje se provodi na velikom broju ispitanika koji bi prema preporuci trebao obuhvatiti oko 3000 djece izabrane metodom slučajnog odabira. Standardiziranim se upitnikom uz opće podatke (ime i prezime, adresa, telefon, datum rođenja, spol, naziv škole) prikupljaju podaci o prisutnosti simptoma koji upućuju na mogućnost astme, alergijskog rinitisa, alergijskog rinokonjunktivitisa i atopijskog dermatitisa ili otkrivaju već dijagnosticiranu i/ili liječenu bolest. Najpouzdanijom mjerom prevalencije se smatra prisutnost simptoma bolesti unatrag 12 mjeseci. Kao glavni simptom astme smatra se "piskanje", "hripanje" ili "zviždanje" u prsima. Simptomima rinitisa se smatraju smetnje u vidu kihanja, curenja ili začepljenosti nosa, a da dijete nije bilo prehladeno, dok se simptomima atopijskog dermatitisa smatra osip popraćen svrbežom koji se pojavljivao i nestajao tijekom najmanje 6 mjeseci.

Zbog bolje ilustracije geografske distribucije, uvedena su četiri stupnja pojavnosti simptoma bolesti: (I) < 5%; (II) 5 - 10%; (III) 10 - 20%; (IV) > 20%.

Dosadašnji rezultati su pokazali da postoji velika varijabilnost u prevalenciji simptoma alergijskih bolesti u svijetu (18, 36, 37, 38).

Najviša prevalencija simptoma astme (IV. stupanj) je nađena u razvijenim zemljama svijeta (Velika Britanija, Australija, Novi Zeland, većina centara u sjevernoj, centralnoj i južnoj Americi), dok je najniža prevalencija (I. stupanj) nađena u nekoliko zemalja istočne Europe, Indoneziji, Grčkoj, Kini, Indiji i Etiopiji.

Raspodjela centara s najvišim prevalencijama alergijskog rinitisa/rinokonjunktivitisa i atopijskog dermatitisa nije tako dobro geografski definirana, već su centri s najvišim prevalencijama razbacani diljem svijeta. Suprotno tome, centri s najnižim prevalencijama alergijskog rinitisa/rinokonjunktivitisa i atopijskog dermatitisa se većinom podudaraju sa centrima s najnižom prevalencijom simptoma astme.

Iako Hrvatska nije uključena u međunarodnu studiju, u našoj državi su provedena i objavljena pet istraživanja bazirana na prvoj fazi ISAAC protokola. Prvo takvo istraživanje je provedeno u Zagrebu (Stipić-Marković, A., Pevec, B., Pevec, M.R., Čustović, A.) (29), drugo u Primorsko-Goranskoj Županiji (Banac, S., Tomulić, K.L., Ahel, V., i sur) (30), treće je naše istraživanje u Međimurju (Munivrana, H., Vorko-Jović, A., Munivrana, Š., i sur.) (31), četvrto istraživanje u Požeško-Slavonskoj županiji (Drkulec, V., Tesari, H., Tomić-Raić, M., i sur.) (32), te peto istraživanje u Brodsko-Posavskoj županiji (Aberle, N., Kljaić-Bukvić, B., Blekić, M., i sur.) (33).

Dobiveni rezultati pokazuju da je Hrvatska zemlja s umjerenom prevalencijom alergijskih bolesti u pedijatrijskoj populaciji. Mi smo proveli treće takvo istraživanje na području Međimurske županije, do sada su rezultati službeno objavljeni za stariju dobnu skupinu (31).

ii) Druga faza

Ciljevi druge faze ISAAC studije su opisati prevalenciju "objektivnih" markera astme i alergijskih bolesti u različitim centrima te usporediti njihove rezultate, usporediti prevalenciju "objektivnih" markera astme i alergijskih bolesti i prevalenciju njihovih simptoma u različitim centrima, procijeniti moguće rizične čimbenike u različitim centrima koji dovode do različite prevalencije alergijskih bolesti te istražiti moguću etiologiju nastanka astme i alergijskih bolesti u djece.

Uz dodatna standardizirana pitanja o načinu života te podatke o okolišu u kojem ispitanik živi, koriste se standardizirani dijagnostički protokoli (klinički pregled, mjerenje ukupnih i specifičnih IgE protutijela, apsolutni i relativni broj eozinofila u krvi, postotak eozinofila u sluznici nosa, prick test, spirometrija). Ispitivanje se izvodi na manjem, reprezentativnom uzorku, a preporučena dob djece je od 10 do 12 godina.

Druga faza studije je provedena u 30 centara u 22 zemlje, od čega je 19 centara na području Europe. Prema dosadašnjim rezultatima čimbenici okoliša se smatraju glavnim uzrokom nastanka alergijskih bolesti, a ne genetska predispozicija (39, 40, 41).

iii) Treća faza

Cilj treće faze ISAAC studije je prikazati trend kretanja alergijskih bolesti, tj. ponavljanje prve faze studije. U centrima u kojima je ranije provedena prva faza studije, treća faza se provodi minimalno nakon pet godina. U centrima koji nisu sudjelovali u provođenju prve faze uz upitnik prve faze kojim se ispituje prevalencija astme, alergijskog rinitisa/rinokonjunktivitisa i atopijskog dermatitisa, dodaje se upitnik o čimbenicima okoliša (kućni ljubimci, broj ukućana, redoslijed poroda, vrsta grijanja i kuhanja, socioekonomski status, imigracija, izloženost duhanskom dimu, prehrana, podaci o visini i težini).

Metode korištene u trećoj fazi odgovaraju metodama prve faze. Studija je provedena 2001 - 2003. godine u 104 centara u 55 zemalja svijeta. Rezultati studije su bili prvi internacionalni rezultati prevalencije astme, alergijskog rinitisa/rinokonjunktivitisa i atopijskog dermatitisa koji su prikazivali trend kretanja alergijskih bolesti. Prema dosadašnjim rezultatima vidljiv je jasan trend povećanja alergijskih bolesti, osobito u zemljama u razvoju (42 - 45).

iv) Četvrta faza

Četvrta faza ISAAC-a predstavlja razvoj i proširenje područja ISAAC studije kao izvor podataka za ISAAC suradnike, osobito u zemljama s malim i srednjim primanjima. Uključuje dodatno i plan postupanja te druge podatke koji su korisni za liječenje astme, alergijskog rinitisa i atopijskog dermatitisa.

1.4 ČIMBENICI RIZIKA ZA POJAVU I RAZVOJ ATOPIJSKIH BOLESTI

a) Nasljeđe i atopijske bolesti

Nasljeđe ima važnu ulogu u razvoju atopijskih bolesti. Prema istraživanjima provedenima u Europi, pripisivi genetski rizik za razvoj astme i rinitisa se procjenjuje

između 35 i 80%, a za razvoj ekcema čak 72% (46 - 48). Genetičke studije na blizancima su pokazale da utjecaj nasljeđa varira, ovisno o populacijama na kojima su istraživanja učinjena, a pripisivi genetski rizik se procjenjuje na 35 - 76% (49, 50).

Danas je poznato da se atopijske bolesti ne nasljeđuju klasičnim Mendelovim modelom, već su posljedica interakcije multiplih gena, odnosno skupine gena ili kromosomskih regija i čimbenika okoliša.

Do sada je pretraživanjem genoma nađeno nekoliko kromosomskih regija koja pokazuju stalnu povezanost s atopijskim bolestima u različitim populacijskim skupinama. Kromosomi 5q23-33, 6p24-21, 11q13, 12q14.3-24.1 i 13q14 sadrže gene za koje postoje konzistentni podatci o povezanosti s atopijom. Na 5q kromosomu smješteni su geni koji reguliraju koncentraciju ukupnog serumskog IgE (51), citokinske gene za IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 i GM-CSF (52, 53), glukokortikoidni receptor 1 i β 2-adrenergički receptor, te gen koji utječe na bronhalnu hiperreaktivnost (54). Na 6p kromosomu se nalazi subregija HLA-D za koju se smatra da je povezana sa stvaranjem specifičnih IgE protutijela na neke inhalacijske alergene (55), gen za TNF- α , citokin povezan sa atopijom i bronhalnom hiperreaktivnošću (56, 57), te gen za IL-17F čija je ekspresija dokazana u dišnom putevima astmatičara (58). Na 11q13 nalazi se gen za visokoafinitetni receptor na efektorskim stanicama koji je odgovoran za zbivanja u ranoj fazi alergijske reakcije, te gen koji utječe na bronhalnu hiperreaktivnost (59), na 12q kromosomu su smješteni geni za nekoliko citokina odgovornih u nastanku alergijske reakcije (60), a na 13q14 je smješten receptorski gen za protuupalne medijatore - leukotrijene (61).

Djelovanjem čimbenika okoliša događaju se epigenetički fenomeni u kojima se mijenja ekspresija gena bez promjene genetičke strukture. Epigenetski mehanizmi imaju najvažniju ulogu u prenatalnom razdoblju, ranom djetinjstvu i adolescenciji, što pruža mogućnost prevencije atopijskih bolesti (62, 63), unatoč nasljeđu.

b) Senzibilizacija

Senzibilizacija je prvi korak imunološkog odgovora u alergijskim reakcijama. Unosom alergena dolazi do aktivacije limfocita T kontaktom sa predočnim stanicama, npr. dendritičkim stanicama u bronhima. Predočne stanice fagocitiraju komplekse alergena i IgE-a te migriraju u limfne čvorove gdje predočuju prerađeni alergen na svojoj površini

u sklopu molekula glavnog sustava tkivne podudarnosti skupine II (MHC II). Na navedeni kompleks se vežu djevičanski CD45RA pozitivni limfociti T s pomoću svojih staničnih receptora. Nakon vezanja dolazi do njihove aktivacije i stimulacije, te počinju lučiti IL-4, glavni citokin koji sudjeluje u njihovoj diferencijaciji u Th2 fenotip (64). Pomagačka stanica Th2 fenotipa kontaktnim i nekontaktnim signalima upućenim limfocitima B utječe na proizvodnju IgE protutijela, a lučenjem citokina moduliraju funkciju izvršnih stanica (eozinofila, bazofila, neutrofila i mastocita) koje također luče IL-4 i tako djeluju proalergijski (65).

c) Provokativni čimbenici

i) Izloženost duhanskom dimu

Kod utjecaja duhanskog dima kao rizičnog čimbenika istraživano je pušenje majke u trudnoći te pasivno pušenje unutar obiteljskog miljea.

Objavljeno je mnogo radova koji potvrđuju da postoji statistički značajan povišen rizik od razvoja astme i ostalih alergijskih bolesti kod djece koja su bila izložena duhanskom dimu unutar obiteljskog miljea (66 - 67). Dim cigarete može utjecati na razvoj senzibilizacije izravno utjecajem na proizvodnju IgE i nizravno povećavajući propusnost respiratornog epitela, zbog čega se smanjuje njegova zaštitna barijera i olakšava ulazak alergena (68, 69).

Neki autori pak potvrđuju povezanost između pušenja majke za vrijeme trudnoće, ali ne i pasivnog pušenja ukućana (70) dok neki istraživači pronalaze negativnu povezanost između pasivnog pušenja i simptoma alergijskih bolesti (71). Ta negativna povezanost bi se mogla objasniti „higijenskom hipotezom“ jer je uočeno da je povećana prevalencija pušenja povezana s većim brojem infekcija u dojenčadi za koje se smatra da imaju protektivnu ulogu u razvoju atopijskih bolesti (72).

Unatoč manjem broju radova koji nisu našli povezanost pušenja cigareta i atopijskih bolesti, izbjegavanje duhanskog dima se smatra jednim od najvažnijih čimbenika u prevenciji razvoja astme i ostalih atopijskih bolesti (73).

ii) Onečišćenje okoliša

Među onečišćenjima okoliša, onečišćenje zraka se smatra provokativnim čimbenikom u razvoju atopijskih bolesti. Onečišćenje zraka se definira kao atmosferska akumulacija iritansa u koncentraciji koja je štetna za ljude, životinje i biljke, a najčešće se govori o industrijskom (sumporni dioksid) i fotokemijskom (ozon, dušikovi oksidi) onečišćenju zraka. Mnoge studije su pokazale povezanost zagađenja zraka sa smanjenom plućnom funkcijom, te alergijskim bolestima u djece (74,75). Na temelju kohortnih studija dokazana je veća učestalost astme u djece dobi 6 - 7 godina koja su bila izložena ispušnim plinovima automobila (76 - 78). Različita vrsta onečišćenja može uzrokovati različite poremećaje u dišnim putevima. Zagađenje zraka dušičnim oksidom je povezano s češćom pojavom senzibilizacije i alergijskih bolesti, dok je industrijsko onečišćenje češće povezano s bronhitisom (79). Zagađivači zraka, osim izravnog toksičnog djelovanja na pluća, induciraju oksidativni stres, upalu dišnih putova, a mogu izazvati napad astme u onih koji su genetski predisponirani utjecaju oksidativnog stresa (80). Izloženost onečišćenju zraka u ranom djetinjstvu se smatra osobito štetnim jer je respiratorni epitel u razvoju pojačano propustan za toksine. Izloženost majke prije i za vrijeme trudnoće se također povezuje sa razvojem atopijskih bolesti, jer može dovesti do poremećaja imunološkog odgovora (81,82).

iii) Izloženost alergenima

Jednim od najvažnijih rizičnih čimbenika za razvoj atopije se smatra senzibilizacija na inhalacijske alergene.

Među inhalacijskim alergenima važnu ulogu zauzimaju alergeni zatvorenih prostora: grinje kućne prašine (*Dermatophagoideus pteronyssinus*) i kućni ljubimci.

Platts-Mills i suradnici su pokazali linearnu povezanost između ekspozicije grinjama te senzibilizacije (83), dok su druge studije pokazale da osim na senzibilizaciju izloženost grinjama ima i učinak na simptome astme (84). Za sada nema dokaza da mjere eliminacije grinja u ranoj životnoj smanjuju rizik razvoja simptoma atopijskih bolesti, iako mogu odgoditi senzibilizaciju na okolišne alergene (85, 86).

Senzibilizacija na alergene kućnih ljubimaca jest dokazan rizični čimbenik za razvoj simptoma alergijskih bolesti, ali još uvijek nije sasvim jasno je li izloženost kućnim ljubimcima izravno povezana sa senzibilizacijom i/ili mogućim razvojem bolesti.

Mnoge studije pokazuju da izloženost kućnim ljubimcima u prvim godinama života povećava šansu za razvoj senzibilizacije i simptoma alergijskih bolesti te preporučuju izbjegavanje držanja kućnih ljubimaca u prvim godinama života, osobito u obiteljima s pozitivnom atopijskom anamnezom (87). Neki istraživači navode da je prisutnost kućnih ljubimaca pozitivno povezana sa senzibilizacijom, ali ne nalaze povećanu učestalost simptoma alergijskih bolesti (88). Nasuprot tome postoje radovi čiji rezultati pokazuju da kontakt s kućnim ljubimcima u prvim godinama života, osobito u dojenačkoj dobi, ima protektivnu ulogu, tj. smanjuju incidenciju senzibilizacije i simptoma alergijskih bolesti (89, 90). Smatra se da je protektivni učinak kontakta s kućnim ljubimcima zapravo povezan sa istovremenom izloženosti bakterijskim endotoksinima koji aktiviraju Th1 limfocite te suprimiraju Th2 limfocite (91).

iv) Upotreba antibiotika i paracetamola

Iako su podaci o utjecaju upotrebe antibiotika na razvoj atopijskih bolesti kontroverzni, temeljem većine studija navedeni lijekovi se smatraju provokativnim faktorima te se preporuča ograničavanje njihove upotrebe, osim u dobro poznatim indikacijama (92).

Meta-analizom 18 longitudinalnih studija nađena je pozitivna povezanost upotrebe antibiotika i razvoja astme i atopijskih bolesti, iako slabija nego što se ranije smatralo (93).

Smatra se da uslijed korištenja antibiotika dolazi do promjena u crijevnoj flori te nedovoljne stimulacije Th1 limfocita i prevage atopijskog fenotipa, što kasnije može dovesti do razvoja bolesti (94).

Prema najnovijim rezultatima studija na velikom broju ispitanika u različitim dijelovima svijeta, učestala upotreba paracetamola u prvim godinu dana života ili posljednjih 12 mjeseci, povezana sa značajno povećanim rizikom razvoja astme, rinitisa i ekcema u djece u dobi 6 - 7 godina. (95, 96). Upotrebom antibiotika i paracetamola se smanjio broj epizoda vrućice i skratilo trajanje infekcije, radi čega je smanjena njihova moguća protektivna uloga na razvitak atopije.

v) Vakcinacija

Vakcinacija može djelovati provokativno na razvoj alergijskih bolesti na dva različita načina, izravno i neizravno. Izravni učinak se očituje utjecajem na imunološki sustav (97), dok se neizravni učinak očituje smanjenjem učestalosti infekcija što dovodi do smanjenja Th1 imunog odgovora i prevage Th2 fenotipa (98).

Prema većini dosadašnjih studija, cijepljenje protiv hripavca se smatra provokativnim čimbenikom rizika za razvoj atopije, stimuliranjem pojačane proizvodnje IgE protutijela (99). *Bordetela pertussis* i njeni toksini su potentni induktori Th2 fenotipa, zbog čega je povezanost s razvojem atopijskih bolesti veća u djece koja su cijepljena celularnim cjepivom (100). Prospektivnim studijama nađeno je da je rizik za razvoj simptoma astme bio 2.24 veći kod djece koja su bila cijepljena protiv hripavca (99). Rizik za razvoj ekcema u cijepljene djece također je bio povišen (102).

Učinak ostalih cjepiva na razvoj atopijskog fenotipa je kontroverzan (102 - 104), radi čega su potrebna dodatna istraživanja.

Glede cijepljenja protiv tuberkuloze (BCG vakcinacija), uočen je protektivan učinak na razvoj atopijskih bolesti.

Infekcija s *Mycobacterium tuberculosis* negativno utječe na razvoj alergijskih bolesti jer je potentni induktor Th1 imunog odgovora. Prvu studiju o njihovoj povezanosti je proveo Shirakawa sa suradnicima 1997. godine, te je u njoj potvrdio da djeca koja su PPD(+) imaju statistički značajno nižu razinu specifičnih IgE u krvi (105). Kasnije su provedene mnoge studije koje potvrđuju da BCG vakcinirana djeca imaju manju učestalost alergijskih bolesti, među kojima i ISAAC studija provedena u Španjolskoj (106,107), dok u nekim studijama nije nađena povezanost sa razvojem atopijskih bolesti (108). Općenito se smatra da je utjecaj zaštitne uloge BCG vakcinirane djece veći u ranoj životnoj dobi, kada je lakše modulirati imuni sustav (109).

d) Protektivni čimbenici

i) Izloženost bakterijskim antigenima

Izloženost različitim mikroorganizmima u okolišu može imati protektivan učinak na razvoj atopijskih bolesti (110). Bakterijski endotoksini, konzumacija nepasteriziranog

svježeg mlijeka, boravak u kolektivu, odrastanje u obitelji s više braće ili sestara, kontakt s krznatim kućnim ljubimcima i odrastanje na farmi, okolišni su čimbenici koji djeluju protektivno na razvoj alergije – higijenska hipoteza (111).

Bakterijski endotoksini su liposaharidna ili oligosaharidna komponenta staničnog zida mnogih Gram-negativnih bakterija. Izloženost endotoksinima je povezana s nižom prevalencijom alergijskih bolesti i smanjenim rizikom senzibilizacije na okolišne alergene (112 - 114). Djeca odrasla na farmi, gdje je izloženost mikroorganizmima visoka, imaju nižu prevalenciju alergijskih bolesti (115, 116). Endotoksini moduliraju imunološki odgovor vežući se za Toll. like receptor 4 (TLR4) receptore na antigen prezentirajućoj stanici, te utječu na proizvodnju interleukina 12 (IL-12). Sekrecija IL-12 utječe na diferencijaciju djevičanskog limfocita T u Th1 limfocite i na taj način suprimira Th2 fenotip (117). Endotoksin također djeluje i na regulacijske limfocite koji potiču Th1 fenotip (117,118). Smatra se da učinak bakterijskog endotoksina ovisi o dozi, duljini trajanja izloženosti, dobi i genetskim čimbenicima (119). Izloženost visokorizične djece u ranoj životnoj dobi niskim razinama endotoksina povećava rizik senzibilizacije, dok je izloženost visokim razinama endotoksina u okolišu povezana sa smanjenim rizikom za razvoj alergijskih bolesti (120). Izlaganje bakterijskim endotoksinima djece koja već imaju astmu, može pogoršati bolest (113).

Bakterijske infekcije mogu protektivno djelovati na razvoj alergijskih bolesti. Naime, infekcija potiče proizvodnju citokina Th1 fenotipa, prvenstveno IFN- γ , te na taj način suprimira Th2 fenotip koji pogoduje razvoju atopijskih bolesti.

Sluznica gornjeg dišnog i probavnog sustava je normalno kolonizirana mikroorganizmima. Prema istraživanjima, vrsta kolonizacije se može povezati s nastankom alergijskih bolesti. Naime, u djece s astmom je nađeno više bakterija iz roda *Proteobacteria* u gornjem dišnom sustavu, dok je u djece bez simptoma bilo prisutno više bakterija iz roda *Bacteroidetes* (121). Sluznica probavnog sustava je kod rođenja sterilna, nakon čega dolazi do kolonizacije mikroorganizmima. Nekoliko studija je pokazalo da se mikroflora intestinalne sluznice razlikuje u djece sa i bez simptoma atopijskih bolesti (122). Prema istraživanjima *Staphylococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides* i *Clostridium* su povezane s povećanim rizikom za razvoj atopijskih bolesti, dok kolonizacija s *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* ima zaštitnu ulogu (122). Navedeni

rezultati upućuju na moguću protektivnu i preventivnu ulogu korištenja probiotika na razvoj atopijskih bolesti, radi čega su potrebna dodatna istraživanja.

ii) Infekcije parazitima

Infekcije parazitima u djece su najčešće uzrokovane s crijevnim nametnicima: *Ascaris lumbricoides* i *Trichuris trichuria*. Kao odgovor na infekciju crijevnim nametnicima važnu ulogu imaju limfociti Th2 fenotipa koji potiču limfocite B na stvaranje specifičnih IgE protutijela, podražuju mastocyte i eozinofile u crijevnoj sluznici te uzrokuju hiperplaziju vrčastih stanica u crijevnom epitelu. (123). Danas se smatra da dob domaćina, duljina trajanja i intenzitet infekcije te vrsta parazita, utječu na učinak infekcije parazitima na razvoj atopijskih bolesti. Što je dijete mlađe i/ili što infekcija dulje traje, te što je jačeg intenziteta, veća je vjerojatnost da dođe do modulacije imunološkog sustava u smislu suprimiranja alergijskog fenotipa (124).

Kronična infekcija parazitima može modulirati imunološki odgovor, suprimirajući aktivaciju regulirajućih limfocita T, makrofaga te citokina (IL-10 i transformirajućeg čimbenika rasta beta [TGF- β]) (125).

Epidemiološke studije su pokazale negativnu povezanost infekcije parazitima i senzibilizacije na okolišne alergene (126). Studija provedena u Europi pokazala je kod djece koja žive na farmama inverznu korelaciju između specifičnih IgE na parazite i specifičnih IgE na aeroalergene (127, 128).

Unatoč protektivnom efektu infekcije parazitima na razvoj atopijskih bolesti prema većini studija, u nekoliko studija je zabilježeno da askarijaza može povećati rizik za razvoj astme. Smatra se da do toga dolazi zbog Th2 upalnog odgovora u dišnim putevima i pojačanoj bronhalnoj hiperreaktivnosti (129). Studije o prevalenciji atopijskog dermatitisa pokazuju i pozitivnu i negativnu povezanost sa infekcijom parazitima (130,131). Neki paraziti su udruženi s iritacijom kože, što se može krivo protumačiti kao simptom atopijskog dermatitisa, i utjecati na rezultate studija.

iii) Dojenje

Vjeruje se da prehrana majčinim mlijekom može preventivno utjecati na razvoj alergijskih bolesti (132). Smatra se da je pozitivan učinak dojenja posljedica

imunomodulacijskog djelovanja majčinog mlijeka, prebiotičkih svojstava oligosaharida u majčinom mlijeku i transfera intestinalnih bakterija preko majčinog mlijeka (133, 134). U majčinom mlijeku se nalaze i proteini hrane koju majka konzumira za vrijeme dojenja, čime se stvara tolerancija prema navedenoj hrani (135). Mnoge studije su pokazale da djeca koja su isključivo dojena prva 4 mjeseca života imaju niži rizik za razvoj senzibilizacije i alergijskih bolesti (136, 137). Rezultati meta-analiza upućuju da je rizik osobito snižen za razvoj atopijskog dermatitisa, dok je utjecaj na razvoj drugih alergijskih bolesti nešto manje izražen (138, 139).

Uvođenje standardnih mliječnih formula i krute hrane u prehranu dojenčeta prije navršenog 4. mjeseca života povećava rizik za razvoj atopijskog dermatitisa (140, 141). Zbog toga se kod djece s visokim rizikom za razvoj alergijskih bolesti preporuča isključivo dojenje 4 do 6 mjeseci, a u slučaju da to nije moguće prehrana s hipoalergenim formulama (142,143). Među hipoalergenim formulama nije nađena prednost korištenja ekstenzivnog hidrolizata bjelančevina kravljeg mlijeka nad parcijalnim hidrolizatom glede prevencija razvoja senzibilizacije i razvoja atopijskih bolesti (144). Uvođenje krute hrane u prehranu dojenčeta se preporuča između 4. i 6. mjeseca života uz dojenje od minimalno 6 mjeseci (145).

e) Socioekonomski čimbenici

Među socioekonomskim čimbenicima (prihodi obitelji, zaposlenost roditelja, stručna sprema roditelja, uvjeti stanovanja, broj djece u obitelji, korištenje neke od socijalnih mjera...), socioekonomski status ima veliki značaj u morbiditetu i mortalitetu različitih bolesti, uključujući i alergijske bolesti u djece. Djeca nižeg socioekonomskog statusa su češće hospitalizirana, češće izostaju iz škole, imaju smanjenu fizičku aktivnost, te obitelji i zdravstvenom sustavu predstavljaju veći trošak za lijekove, preglede, dijagnostičke i druge zdravstvene mjere (146, 147).

Mnoge studije pokazuju veću prevalenciju alergijskih bolesti u djece nižeg socioekonomskog statusa (148, 149). U siromašnijim obiteljima djeca su češće izložena pasivnom pušenju, rjeđe su dojena (150), te su češće izložena kroničnom stresu (151) koji djeluju provokativno na razvoj bolesti.

1.5. RAZLOZI PORASTA ATOPIJSKIH BOLESTI U SVIJETU

a) Higijenska hipoteza

Strachan je 1989. godine postavio „higijensku hipotezu“ kojom je pokušao objasniti povećanje prevalencije alergijskih bolesti u razvijenijim zemljama svijeta (152). Poboljšanje općih i higijenskih uvjeta života, češća upotreba antibiotika, vakcinacija, manji broj djece u obitelji i kasniji odlazak u kolektiv dovode do smanjenja broja infekcija tijekom prvih godina života djeteta. Naime, izloženost bakterijskim infekcijama, posebice endotoksinima Gram-negativnih bakterija, dovodi do stimulacije Th1 limfocita koji pak suprimiraju aktivnost Th2 limfocita važnih za nastanak IgE posredovane alergije. U slučaju smanjenog izlučivanja Th1 citokina (osobito IFN- γ) dolazi do održavanja Th2 citokinskog profila (koji inače prevladava tijekom intrauterinog života i prvih mjeseci nakon poroda) što pogoduje nastanku atopijskih bolesti (152).

b) Promjene crijevne flore

Probavni trakt novorođenčeta je sterilan te kod novorođenčeta pretežno prevladava Th2 imuni odgovor. Kod neatopične djece tijekom prve godine života dolazi do ubrzane supresije Th2 imunog odgovora, dok je kod atopične djece primijećeno da Th2 imuni odgovor prevladava tijekom cijelog djetinjstva (153).

Da bi se razvio normalan imunološki odgovor, s balansiranim odnosom Th1/Th2 limfocita potrebna je izloženost mikroorganizmima u ranoj životnoj dobi. Sluznica crijeva se ponaša kao međupovršina između imunog sustava u razvoju i bakterijskih antigena, stoga crijevna bakterijska flora može igrati ulogu u razvoju imuniteta. Kod djece atopičara primijećeno je da u crijevnoj flori prevladava *Clostridium difficile* i *Staphylococcus aureus*, te da imaju manje laktobacila, bifidobakterija i Bacteroides vrsta od djece bez simptoma atopijskih bolesti (154). Životinjski modeli pokazuju da održavanje neonatalne crijevne flore sterilnom, može rezultirati promjenom funkcije imunog sustava (155).

c) Prehrana i atopija

Podaci o prehrani majke tijekom trudnoće i laktacije i njenom utjecaju na razvoj atopijskih bolesti su nekonzistentni. Prema rezultatima pet randomiziranih kontroliranih studija, izbjegavanje mlijeka, jaja i druge potencijalno alergene hrane tijekom trudnoće i dojenja, nije smanjilo rizik za nastanak atopijskog dermatitisa u prvih 18 mjeseci života, niti je utjecalo na razvoj senzibilizacije na nutritivne alergene do 7. godine života (156). Suprotno ranijim uvjerenjima, istraživanja pokazuju da izloženost alergenima iz hrane u ranoj životnoj dobi vjerojatno inducira razvoj tolerancije, a ne alergije. Stoga se za sada ne preporuča restriksijska dijeta majkama tijekom trudnoće i dojenja (157).

Kako je ranije navedeno mnoge studije su pokazale preventivan učinak dojenja na razvoj alergijskih bolesti kod djece visokog rizika za atopiju, te se preporuča isključivo dojenje 4 do 6 mjeseci, a u slučaju da to nije moguće prehrana s hipoalergenim formulama (140,141). Prema novijim istraživanjima, odgađanje uvođenja krute prehrane iznad dobi od 6 mjeseci, može povećati rizik za razvoj alergijskih bolesti (140, 154), te se preporuča započeti s dohranom u dobi između 4. i 6. mjeseca života (145). Navedeni rezultati upućuju da izloženost alergenima iz hrane u ranoj dojenačkoj dobi inducira razvoj tolerancije, te je bilo potrebno učiniti dodatna istraživanja koja su još uvijek u tijeku (npr. EAT study - Enquiring About Tolerance, LEAP study - Learning Early About Peanut Allergy). Potrebno je učiniti i daljnja istraživanja o tome da li vrlo rana izloženost proteinima kravljeg mlijeka smanjuje rizik za kasniji razvoj senzibilizacije na proteine kravljeg mlijeka, prema rezultatima velike prospektivne kohortne studije u koju je bilo uključeno više od 13 000 djece (158).

Ranije smo napomenuli mogući pozitivni učinak probiotika na prevenciju alergijskih bolesti, zbog modifikacije sastava crijevne flore. Prema rezultatima meta-analiza, korištenje probiotika tijekom trudnoće i laktacije smanjuje rizik za razvoj atopijskog dermatitisa (159), ali ne smanjuje rizik za kasniju senzibilizaciju te razvoj astme i alergijskog rinitisa (160). Učinak je bio značajan glede upotrebe laktobacila, dok se upotreba mješavine različitih mikroorganizama nije pokazala značajnom. Upotreba prebiotika također je dovela do smanjivanja rizika za razvoj atopijskog dermatitisa (161). S obzirom na navedene rezultate, potrebno je učiniti daljnja istraživanja koja bi potvrdila moguću upotrebu probiotika i prebiotika u prevenciji alergijskih bolesti.

Prema epidemiološkim studijama, upotreba vitamina A, D, E, cinka, konzumiranje hrane s većim udjelom voća i povrća te mediteranske dijeta, mogu imati preventivni učinak na razvoj atopijskih bolesti (162). Dobivene rezultate je potrebno potvrditi dodatnim istraživanjima prije donošenja definitivnih zaključaka o ulozi vitamina i oligoelemenata te određene prehrane u razvoju alergijskih bolesti.

1.6 DIJAGNOSTIKA ATOPIJSKIH BOLESTI

Postavljanje dijagnoze alergijske astme, alergijskog rinitisa i atopijskog dermatitisa se temelji na osobnoj i obiteljskoj anamnezi, kliničkom pregledu bolesnika, dijagnostičkim testovima i terapijskom odgovoru (163).

U postavljanju dijagnoze atopijske bolesti važnu ulogu ima opsežna i detaljna **anamneza**. Podaci o tipičnim simptomima poput zaduhe, kašlja, piskanja i pritiska u prsima, osobito ako se javljaju u naporu, noću ili u rano ujutro, upućuju na astmu. Podaci o sekreciji, svrbežu i kongestiji nosa, kihanju, sa ili bez pridruženog konjunktivitisa, naročito ako se simptomi javljaju sezonski, upućuju na alergijski rinitis, dok podaci o eritematoznim kožnim promjenama, obilježenim svrbežom i suhoćom, osobito na predilekcijskim mjestima upućuju na atopijski dermatitis. Važno je vrijeme pojavljivanja simptoma (dnevna i sezonska varijabilnost), trajanje simptoma, ponavljanje simptoma bolesti (sezonsko, kontinuirano ili nakon doticaja s nekim određenim alergenom), prisutnost provokacijskih čimbenika (uvjeti stanovanja, kućni ljubimci, izloženost alergenima i iritansima) te osobna i obiteljska atopijska anamneza. Također je potrebno pitati podatke o trudnoći, porodu, dojenju i prehrani djeteta.

U **kliničkom pregledu** bolesnika posebna pažnja se posvećuje vidljivim promjenama na koži i sluznicama, znakovima upale gornjih dišnih puteva, fizikalnom nalazu na plućima te fizikalnom pregledu ostalih organskih sustava.

Od daljnje obrade u **dijagnostici** je moguće učiniti kožne testove, laboratorijsku obradu (određivanje ukupnih i specifičnih IgE protutijela, apsolutnog i relativnog broja eozinofila u krvi i obrisku nosne sluznice, određivanje koncentracije eozinofilnog kationskog proteina u serumu, odnosno upalnih medijatora u induciranom sputumu, bronhoalveolarnom ispirku te ispirku nosne šupljine i kondenzatu izdaha), mjerenje plućne funkcije (spirometrija, PEFr, farmakodinamski testovi, tjelesna pletizmografija, impulsna oscilometrija), mjerenje frakcije dušičnog oksida u izdahu (F_ENO) - plućni i

nosni, pregled otorinolaringologa, rinomanometrija ili akustička rinometrija te radiološka dijagnostika (npr. radiogram pluća i paranazalnih sinusa).

a) Kožni testovi

Kožni alergološki testovi, najčešće ubodni ili prick test, primarna su metoda procjene alergijskog statusa. Imaju dobru osjetljivost i specifičnost, brzi su, jeftini te sigurni, a potencijalna mana im je varijabilnost nalaza zbog načina testiranja te subjektivnost prilikom očitavanja nalaza.

Pozitivan nalaz ubodnog kožnog testa određuje nalaz urtike i lokaliziranog eritema na mjestu injiciranja alergena zbog lokalnog alergijskog odgovora anafilaktičkog tipa gdje se oslobađaju upalni medijatori iz kožnih mastocita. Pozitivan kožni test je neizravan dokaz senzibilizacije, a ne alergijske bolesti, te se smatra dijelom dijagnostičkog postupka atopijskih bolesti.

Za testiranje se koriste standardizirani alergenski pripravci, a vrsta alergena se odabire ovisno o podneblju u kojem ispitanik živi te o anamnestičkim podacima. Uz odabrane alergene obavezno se koristi pozitivna i negativna kontrola. Kao pozitivna kontrola se koristi otopina histamina u koncentraciji od 10 mg/ml, a kao negativna kontrola otapalo. Testiranje se najčešće provodi na volarnoj strani podlaktice, a razmak između mjesta testiranja mora biti minimalno 2 cm da bi se izbjeglo preklapanje testova (164). Kožna reakcija (urtika) pozitivne kontrole se očitava nakon 10 - 15 minuta, a ostalih alergena nakon 15 - 20 minuta: izmjeri se najveći promjer urtike (D), zatim i promjer urtike okomit na najveći promjer (d), te izračunata srednja vrijednost $[(D+d)/2]$. Srednji promjer urtike 3 i više mm s okolnim crvenilom, procijenjen je kao pozitivni kožni test (KT+), a manji od 3 mm kao negativni kožni test (KT-) (165).

Ako je ubodni kožni test negativan, a anamneza je izrazito suspektna glede senzibilizacije na određeni okolišni alergen, može se izvesti i intradermalno testiranje. Intradermalni test je osjetljiviji od kožnog ubodnog testiranja, ali manje specifičan, tj. veći je broj lažno pozitivnih rezultata, te veća mogućnost nuspojava (166).

Atopijski patch test (APT) je epikutani test koji se provodi najčešće s kontaktnim alergenima, a u novije vrijeme nutritivnim i inhalacijskim alergenima, a predstavlja model kasne, stanične imunosne reakcije. Glavne indikacije za provođenje su atopijski dermatitis i sumnja preosjetljivosti na hranu bez pozitivnog ubodnog testa ingestivnih

specifičnih IgE protutijela. Izvodi se aplikacijom alergena u vazelinskom vehikulumu na kožu leđa uz okluziju, uz negativnu kontrolu čistim vehikulumom. Test se očitava nakon 48 i 72 sata, a pozitivan rezultat je egzemska reakcija na mjestu primjene alergena (167). U kombinaciji s ubodnim testom značajno poboljšava točnost dijagnoze atopijskog dermatitisa.

b) In vitro dijagnostika

Standardna laboratorijska obrada najčešće uključuje određivanje staničnih i humoralnih posrednika alergijske reakcije: koncentracije ukupnog i specifičnih IgE-a, broja eozinofila, koncentracije eozinofilnog kationskog proteina (ECP) i koncentracije triptaze.

Obično se provodi kao dodatak kožnom testiranju, te ako kožni test nije moguće učiniti ili ako postoji nesklad između anamnestičkih podataka i nalaza kožnog alergološkog testa.

Najčešće korišteni test za određivanje razine ukupnog IgE je enzimatsko-imunološka metoda immunoCAP. Iako se povišene razine ukupnog IgE često nalaze u bolesnika s astmom i ostalim alergijskim bolestima, taj test nije dovoljno osjetljiv ni specifičan za navedene bolesti. Naime, u bolesnika sa sezonskim alergijama često su vrijednosti ukupnog IgE u granicama normale, osobito ako se određuje izvan sezone tj. u vrijeme kada je bolesnik bez simptoma bolesti. U djece mlađe od 6 godina nalaz je također često u rasponu referentnih vrijednosti, pa je u slučaju suspektne anamneze potrebno učiniti mjerenje specifičnih IgE-a (168).

Povišene vrijednosti specifičnog IgE ukazuju na senzibilizaciju na određeni alergen, a ne na razvijenu alergijsku bolest. Negativan nalaz ne isključuje alergijsku bolest, osobito u početku razvitka bolesti (169). Stoga se kod negativnog nalaza u slučaju izrazito suspektne anamneze, preporuča daljnja obrada (npr. intradermalni test, provokacijski testovi).

Povišene vrijednosti eozinofila u krvi nisu specifičan nalaz za alergijske bolesti, te se također smatraju dijelom alergološke obrade. Eozinofilija, i ako korelira sa stupnjem težine alergijske bolesti, nije za nju karakteristična, tj. može biti u sklopu drugih bolesti ili stanja; u sklopu infekcija, infestacija parazitima, u bolesnika sa sistemskim

autoimunim bolestima ili malignim bolestima, može biti izazvana lijekovima, u bolesnika s hipereozinofilnim sindromom itd. (170).

Eozinofilni kationski protein (ECP) je toksični protein koji se oslobađa iz eozinofila tijekom alergijske reakcije. Zbog mnogih ograničenja dijagnostička vrijednost u svakodnevnoj praksi je vrlo mala (171).

Triptaza je enzim koji se oslobađa iz granula bazofila/mastocita tijekom alergijske reakcije. Povećana koncentracija se može dokazati 3 - 6 sati nakon anafilaktičke reakcije, a nakon 12 - 14 sati vrijednosti se vraćaju na normalu (172).

c) Spirometrija

Jedna od najčešćih metoda procjene plućne funkcije u djece starije od 5 godina je spirometrija. Spirometrijom se ispituje ventilacijska funkcija pluća prilikom postavljanja dijagnoze alergijske astme, te tijekom praćenja alergijskih bolesti. Mjeri statičke i dinamičke plućne volumene i kapacitete te protoke.

Mjerenje se izvodi maksimalnim udahom do totalnog plućnog kapaciteta, nakon čega se zrak, najbrže što je moguće, do kraja izdahne u aparat. Izmjerene vrijednosti uspoređuju se s predviđenim normalnim vrijednostima za spol, dob, tjelesnu visinu i masu, te ovise o suradnji bolesnika. Preporuča se učiniti tri mjerenja, a za interpretaciju nalaza se preporuča uzeti mjerenje koje ima najveći zbroj FVC i FEV1.

U dokazu opstruktivnih smetnji ventilacije koriste se forsirani vitalni kapacitet (FVC), forsirani ekspiratorni volumen u 1. sekundi (FEV1), Tiffeneauov indeks (FEV1/FVC), forsirani ekspiratorni protok na 25% FVC-a (FEF75), forsirani ekspiratorni protok na 50% FVC-a (FEF50) i forsirani ekspiratorni protok na 75% FVC-a (FEF25).

Za kliničku procjenu bolesnika (procjenu bronhoopstrukcije) najvažnija je snižena vrijednost omjera FEV1 i FVC (FEV1/FVC) ispod 70%. FEV1 manji od 80% očekivanoga također je pokazatelj opstrukcije uz istodobno prisutan omjer FEV1/ FVC < 70%. Težina opstrukcije dijeli se na blagu ($FEV1 \geq 50\%$ očekivanoga), umjerenu ($FEV1 \geq 30\%$ očekivanoga) i tešku ($FEV1 < 30\%$ očekivanoga).

Reverzibilnost bronhoopstrukcije se dokazuje porastom FEV1 za 12% i 200 mL 15 - 20 minuta nakon inhalacije salbutamola. U slučaju korištenja ipratropija kao bronhodilatatora spirometrija se ponavlja 30 - 45 minuta nakon inhalacije lijeka. Dokaz reverzibilnosti bronhoopstrukcije govori u prilog dijagnoze astme (173).

Vršni ekspiratorni protok (PEF) u bolesnika dobro korelira s vrijednostima FEV1. U slučaju da spirometar nije dostupan za nadzor plućne funkcije može se upotrijebiti mjerač vršnog protoka zraka, ili PEF-metar koji je povoljan, mali, prenosivi aparat jednostavan za korištenje. Prilikom korištenja potrebno se pridržavati istih principa kao kod mjerenja spirometrom. Važnost PEF-metra je da korištenjem u kućnim uvjetima bolesnik može dokumentirati dnevnu varijabilnost plućne funkcije te na taj način prati tijek bolesti i odgovor na liječenje.

d) Ostali testovi

Bronhoprovokacijski testovi su testovi ispitivanja bronhalne reaktivnosti i/ili hiperreaktivnosti na primijenjeni bronhokonstriktor. Bronhokonstriktori mogu biti nespecifični farmakološki agensi (metakolin, histamin, acetilkolin, karbapol), specifični agensi (alergeni) te nefarmakološki nespecifični agensi (tjelesno opterećenje, inhalacija hladnog zraka ili hipertonične otopine soli ili hiperventilacija). Danas se najčešće koriste metakolinski test te testiranje u naporu (spiroergometrija). Bronhoprovokacijsko testiranje je indicirano u bolesnika sa simptomima astme koji imaju normalne testove plućne funkcije, te negativan bronhodilatacijski test. Zbog mogućih neželjenih komplikacija, osobito kod provokacije specifičnim alergenom, testiranje se izvodi u specijaliziranim ustanovama. Mjerenje se provodi udisanjem rastućih koncentracija ili doza provokacijskog agensa. Koncentracija (PC₂₀) ili doza (PD₂₀) koja uzrokuje pad FEV1 za 20% uzima se kao rezultat testa koji se uspoređuje s referentnim vrijednostima. Kod testiranja u naporu testiranje uključuje do 10 minuta napora kod 85 - 90% očekivane maksimalne frekvencije srca te ponavljanje spirometrije 15 - 30 minuta nakon napora. Pozitivnim testom se smatra pad FEV1 za 10%.

Pozitivan bronhoprovokacijski test nije konačan dokaz dijagnoze astme, jer se može naći i u pacijenata s alergijskim rinitisom, cističnom fibrozom i bronhiektazijama. Negativan nalaz najčešće isključuje dijagnozu astme (174).

Impulsna oscilometrija je jednostavna, objektivna, visoko senzitivna metoda ispitivanja plućne funkcije koja se može provesti i u male djece jer zahtijeva pasivnu suradnju. Temelji se na mjerenju respiratorne impedance (Z) tj. kompleksnog otpora primjenom valova tlaka različitih frekvencija (1 - 20 Hz) kao indikatora plućne funkcije. Respiratorna impedanca (Z) se sastoji od unutarfazne komponentne ili rezistencije (R)

koja opisuje mehanička svojstva raspršenja dišnog sustava te izvanfazne komponente ili reaktanse (X) koja je određena zajedničkim elastičnim i inernim svojstvima dišnog sustava. Odbijeni valovi nose informaciju iz dišnih puteva - valovi niske frekvencije nose informaciju iz centralnog i perifernog dišnog sustava, dok valovi viših frekvencija nose informaciju iz centralnog dijela dišnog sustava. Impulsnom oscilometrijom je moguće učiniti i bronhoprovokacijske testove (175).

Tjelesna pletizmografija omogućuje mjerenje plućne funkcije već u dojenačkoj dobi. Temelji se na mjerenju otpora dišnih puteva (R_{AW}) na osnovi promjene tlaka ili volumena u kabini pletizmografa (176).

Difuzijski kapacitet pluća (D_LCO) mjeri sposobnost prijelaza plinova iz vanjske sredine do plućne kapilare. Ovisi o veličini i propusnosti alveokapilarne membrane. Za mjerenje se koristi smjesa plinova (ugljični monoksid [CO] i helij [He]), te se analizom izdisaja određuje alveolarni volumen i D_LCO . Ograničenje metode je da se pretraga tehnički ne može izvesti u slučaju prisutnosti restriktivnih smetnji ventilacije. Vrijednosti $CO > 80\%$ se smatraju normalnim. Snižene vrijednosti se nalaze u bolestima plućnog parenhima (emfizem, intersticijska fibroza, alergijski alveolitis), a povišene u astmi (177).

Rinomanometrija je metoda kojom se ispituje prohodnost nosnih kavuma mjereći otpor disanju na nos u jednom i drugom nosnom kavumu, iz čega se izračuna ukupni otpor disanju na nos (178).

Za analizu eozinofilne upale u dišnim putevima koristi se mjerenje frakcije izdahnutog dušik (II) oksida (plućni ili nosni FE_{NO}). Vrijednosti plućnog FE_{NO} -a veće od 50 ppb (kod protoka zraka od 50 mL/s) upućuju na dijagnozu astme, dok vrijednosti niže od 5 ppb isključuju astmu te upućuju na druge bolesti dišnog sustava (primarna cilijarna diskinezija, bronhopulmonalna displazija, bronhiektazije, cistična fibroza). Povišene vrijednost nosnog FE_{NO} -a (kod protoka zraka od 5 mL/s) upućuju na hiperplastični alergijski rinitis, dok se snižene vrijednosti nalaze kod kroničnog nespecifičnog rinosinuitisa te primarne cilijarne diskinezije (179). Mjerenje koncentracije FE_{NO} -a je korisno u procjeni učinkovitosti protuupalnih lijekova (kortikosteroidi, antileukotrijeni), praćenju i kontroli tijeka bolesti te suradljivosti bolesnika.

Analizom kondenzata izdaha možemo pratiti medijatore upale u astmi. Metoda može pomoći u postavljanju dijagnoze i definiranju težine bolesti, praćenja tijeka bolesti te

odgovora na terapiju. Područje ispitivanja kondenzata izdaha je još uvijek na razini istraživanja, a ne na razini kliničke primjene (180).

e) Dijagnostika u epidemiološkim studijama

Uz podatke iz osobne i obiteljske anamneze, rizičnim čimbenicima uz klinički pregled ispitanika u epidemiološkim studijama se koriste i neke od dijagnostičkih metoda da se potvrdi ili isključi postojanje alergijske bolesti.

U ISAAC studiji dijagnosticiranje alergijskih bolesti se provodi u drugoj fazi. Određene dijagnostičke metode su temeljene na standardiziranim protokolima radi moguće usporedbe rezultata dobivenih u različitim dijelovima svijeta (181).

Kožno testiranje se provodi ubodnom kožnom metodom standardiziranim alergenskim pripravcima i standardiziranim lancetama. Osnovni set alergena na koje bi testiranje trebalo biti izvršeno su *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, epitel mačke, mješavina stabala, mješavina trava, i *Alternaria tenius*, a kao pozitivna kontrola se koristi otopina histamina 10 mg/mL. Ovisno o podneblju, svaki centar može dopuniti svoju listu alergena. Očitanje nalaza se bilježi na standardiziranim obrascima.

Iz uzetog uzorka krvi mjeri se koncentracija ukupnog i specifičnog IgE, ovisno o nalazu kožnog testa. Također se preporuča skladištenje uzorka krvi radi moguće genetske analize u budućnosti.

Osim spirometrije preporuča se i ispitivanje bronhalne hiperreaktivnosti. S obzirom da u nekim zemljama metakolin i histamin nisu dostupni, u slučaju korištenja bronhoprovokacijskih testova preporuča se provođenje s inhalacijom hipertonične otopine soli. Prema rezultatima epidemioloških studija, osjetljivost i specifičnost bronhoprovokacijskog testa učinjenog s hipertoničnom otopinom soli odgovara testu učinjenom metakolinom ili histaminom (182). Ne preporuča se testiranje djece kojima je vrijednost FEV1 ispod 75%, a prije testiranja je potrebno obustaviti medikamentoznu terapiju da ne bi utjecala na nalaz testa (npr. antihistaminici 48 sati, teofilin 12 sati, dugodjelujući β_2 agonisti 24 sata).

1.7. LIJEČENJE ALERGIJSKIH BOLESTI

Kako je već ranije navedeno, liječenje alergijskih bolesti temelji se na četiri osnovne skupine intervencija: mjere prevencije i izbjegavanja izlaganja alergenima, farmakoterapija, specifična imunoterapija i edukacija bolesnika.

a) Prevencija atopijskih bolesti

i) Primarna prevencija

Primarna prevencija atopijskih bolesti se odnosi na zdravu djecu i predstavlja uklanjanje rizičnih čimbenika prije nego izazove senzibilizaciju (183).

U djece visokog rizika za razvoj atopije preporuča se isključivo dojenje najmanje 4 - 6 mjeseci, a u slučaju da to nije moguće, preporuča se prehrana s hipoalergenim formulama (140,141). Uvođenje krute hrane u prehranu dojenčeta se preporuča između 4. i 6. mjeseca života uz paralelno dojenje od minimalno 6 mjeseci (145). Ne preporuča se restriktivna dijeta za majku tijekom trudnoće i dojenja (157). Za sada nema preporuka o uvođenju alergene hrane i moguću upotrebu prebiotika i probiotika u djece s visokim rizikom za razvoj atopije. Preporučuju se mjere eliminacije inhalacijskih alergena (osobito grinja i kućnih ljubimaca) (85 - 88), izbjegavanje zagađenja zraka (79) i duhanskog dima (73).

ii) Sekundarna prevencija

Sekundarna prevencija uključuje mjere za prevenciju pojave simptoma i daljnjeg napredovanja bolesti u najranijoj mogućoj fazi bolesti (183). Odnosi se na postupke kojima se smanjuje izloženost alergenima u senzibiliziranih bolesnika, kao što su eliminacijska dijeta kod nutritivne alergije i eliminacija inhalacijskih alergena kod alergijske dišnog sustava. U sekundarnoj prevenciji važnu ulogu ima edukacija bolesnika i njegove obitelji o uzrocima, simptomima i liječenju bolesti.

iii) Tercijarna prevencija

Tercijarna prevencija se odnosi na postavljanje dijagnoze i terapiju u razvijenoj bolesti uz provođenje metoda sekundarne prevencije (183). Cilj joj je spriječiti daljnje pogoršanje bolesti i smanjenje kvalitete života.

b) Farmakoterapija

Cilj farmakoterapije je kontrola simptoma atopijskih bolesti i prevencija pogoršanja uz minimum nuspojava prisutnih lijekova.

Kao što je ranije rečeno, u liječenju astme se koriste osnovni lijekovi (inhalacijski kortikosteroidi, antileukotrijeni, kombinacija β_2 -agonista dugog djelovanja s inhalacijskim kortikosteroidom) i simptomatski lijekovi (bronhodilatatori-salbutamol, ipratropij bromid, metil-ksantini) (9).

U liječenju alergijskog rinitisa koriste se stabilizatori mastocita - kromoni, antihistaminici (lokalni i sistemski), antileukotrijeni i kortikosteroidi (lokalni ili tzv. intranazalni i sistemski), a od simptomatske terapije dekonjestivi (kratkotrajna primjena u odraslih) (13), dok u liječenju atopijskog dermatitisa najvažniju ulogu imaju kortikosteroidi lokalno i antihistaminici (16).

c) Specifična imunoterapija ili hiposenzibilizacija

Specifična imunoterapija (SIT) ili hiposenzibilizacija je primjena postupno rastućih doza specifičnog alergena do konačne doze koja je učinkovita za poboljšanje ili nestanak simptoma atopijskih bolesti koji se javljaju prilikom ponovne ekspozicije uzročnom alergenu. Postupak se izvodi na dva načina: supkutano (SCIT - *subcutaneous immunotherapy*) ili sublingvalno (SLIT - *sublingual immunotherapy*), a preporuča se primjena standardiziranih alergenskih pripravaka.

U prvoj ili inicijalnoj fazi SIT-a se postupno povisuje doza alergena dok se ne dosegne doza održavanja koja traje 3 - 5 godina. Faza održavanja se može provoditi kontinuirano (npr. kod alergije na grinje) ili diskontinuirano (npr. kod peludne alergije prije sezone). Kod SCITA-a se alergen aplicira supkutano u redovitim vremenskim intervalima u specijaliziranim ustanovama uz nadzor pacijenta, dok se SLIT provodi u domu bolesnika apliciranjem alergena pod jezik (184).

Metoda je učinkovita kod bolesnika s alergijskim rinitisom i/ili alergijskom astmom te kod liječenja preosjetljivosti na ubode insekata. Kod preosjetljivosti na inhalacijske alergene, bolji rezultati se postižu ako se radi o monosenzibilizaciji (185).

Radi se o metodi koja može modificirati imunološki odgovor te utjecati na razvoj alergijskih bolesti, a primjenjuje se kao komplementarna metoda farmakoterapijskom liječenju (186).

d) Edukacija bolesnika

Edukacija bolesnika, članova njihovih obitelji i zajednice ima važnu ulogu u kontroli atopijskih bolesti. Tečajevi izobrazbe (npr. Astma škola) se sastoje teorijskih i praktičnih radionica, gdje se sudionici upoznaju s važnim pojedinostima vezanim uz atopijske bolesti (npr. važnost kontrole okoliša, izbjegavanja pokretača bolesti, načina uzimanja farmakoterapije, trajnog praćenja težine bolesti vođenjem dnevnika simptoma bolesti, te važnost redovitog uzimanja terapije). Edukacijom se povećava znanje o bolesti i postiže bolja suradnja pacijenta, te u konačnici bolja prognoza bolesti.

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Prevalencija astme i atopijskih bolesti (alergijski rinitis/rinokonjunktivitis, atopijski dermatitis) u djece pokazuju stalni trend porasta, osobito u razvijenim zemljama svijeta. Točni uzroci atopijskih bolesti i porasta njihove prevalencije nisu poznati te se još uvijek o njima raspravlja. Zbog potrebe lakšeg uspoređivanja podataka između zemalja diljem svijeta organizirane su međunarodne studije. Jedna od njih je i međunarodna ISAAC studija (kojom se pokušava utvrditi koji su to faktori rizika odgovorni za porast prevalencije alergijskih bolesti).

Daljnja istraživanja ove problematike (temeljena na drugoj fazi ISAAC studije) u našoj zemlji bila bi doprinos boljem razumijevanju epidemioloških karakteristika alergijskih bolesti našeg područja, što bi moglo pomoći u planiranju intervencijskih studija za sprječavanje porasta alergijskih bolesti.

2.1. Hipoteza

Danas se smatra da su čimbenici okoliša ključni čimbenici odgovorni za porast incidencije i prevalencije atopijskih bolesti. Pri tome se posebno značajnim ističu čimbenici okoliša koji povećavaju sklonost za njihov nastanak. Svakako je važno utvrditi i čimbenike koji djeluju preventivno. Prevalencija atopijskih bolesti se razlikuje diljem svijeta, a također se razlikuju i čimbenici okoliša te postoje i specifične zemljopisno-populacijske interakcije. Hipoteza ovog rada je da u našem zemljopisno-populacijskom području postoje specifični čimbenici okoliša koji imaju različit utjecaj na nastanak atopijskih bolesti.

2.2. Cilj rada

Cilj rada je da na temelju ranije ispitane prevalencije astme, alergijskog rinitisa, rinokonjunktivitisa i atopijskog dermatitisa u 3106 školske djece na području Međimurske županije ocijenimo povezanost atopije u obitelji, te učinak faktora okoliša radi ocjene rizika za razvoj atopije dišnih putova (astme, alergijskog rinitisa) i atopijskog dermatitisa.

Specifični ciljevi su ispitati:

- atopiju u obitelji (članovi direktne loze),
- kontakt s kućnim ljubimcima u stanu i na dvorištu – pas, mačka, ptice, hrčak; kontakt s domaćim životinjama - perad, svinje, krave, konji, kunići,
- procijenjenu ekspoziciju inhalacijskim alergenima i iritansima: spavanje na jastuku od perja, starost madraca „tepioni“, vrsta grijanja,
- utjecaj duhanskog dima (pušenje u trudnoći, pasivno pušenje unutar obiteljskog miljea),
- učestalost infekcija i upotrebe paracetamola u prvoj godini života,
- učestalost primjene antibiotika u trudnoći, prvoj te prve tri godine života,
- infestaciju parazitima,
- vakcinaciju te rezultate PPD testa,
- boravak u kolektivu (vrtić, jaslice),
- broj članova kućanstva, tj. broj braće i sestara,
- redoslijed poroda,
- duljina dojenja,
- senzibilizaciju na inhalacijske alergene.

Također su ispitane osnovne osobine atopijskih bolesti u oboljele djece kao što su dob oboljenja, spol, senzibilizacija na alergene, te se analizirala povezanost atopijskih bolesti.

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. ISPITANICI I METODE RADA

Ispitivanje je provedeno u suglasnosti Županijskog Ureda za društvene djelatnosti Međimurske županije, uz odobrenje Etičkog povjerenstva Županijske bolnice Čakovec, a uvid u medicinsku dokumentaciju ispitanika je odobrilo Ravnateljstvo Doma zdravlja Čakovec. Ispitivanje je provedeno u dvije faze, prva faza od siječnja do travnja 2005. godine, a druga faza tijekom školske godine 2007./08.

a) Prva faza ispitivanja

Prvu fazu ispitivanja sam provela osobno sa suradnicima od siječnja do travnja 2005. godine na području Međimurske županije. U ispitivanje je bilo uključeno 27 osnovnih škola izabranih metodom slučajnog odabira. Posjete školama su obavljene uz prethodnu najavu i uz suglasnost ravnatelja škola. Posjete su obavljene za vrijeme dogovorenog termina, uz prisutnost djece, roditelja, razrednika a kod većine škola i ravnatelja. Roditeljima je bilo održano predavanje o atopijskim bolestima, njihovom značaju u današnje vrijeme te su bili upoznati s ispitivanjem. Nakon njihovog pismenog pristanka, podijeljeni su pisani upitnici koje su roditelji ispunjavali kod kuće. Upitnik koji je korišten je standardizirani ISAAC upitnik (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) kojim su uz opće podatke (ime i prezime, adresa, telefon, datum rođenja, spol, naziv škole) prikupljeni podaci o prevalenciji astme, alergijskog rinitisa, rinokonjunktivitisa i atopijskog dermatitisa (3106 djece od 7 do 9 godina). Ovaj se upitnik sastoji od pitanja o prisutnosti simptoma koji upućuju na mogućnost astme, alergijskog rinitisa, alergijskog rinokonjunktivitisa i atopijskog dermatitisa ili otkrivaju već dijagnosticiranu i/ili liječenu bolest. Za cijeli upitnik molimo vidjeti *Prilog 1* na kraju disertacije. Nakon što su roditelji ispunili upitnike kod kuće, upitnici su prikupljeni u školi. Podaci iz upitnika su pregledani, kako bi se pronašli eventualni nekonzistentni odgovori. Svaka nedosljednost je eliminirana putem telefonskog razgovora s roditeljima, nakon čega su podaci uneseni u računalno.

b) Druga faza ispitivanja

Druga faza ispitivanja je provedena tijekom školske godine 2007./08. U ispitivanje su uključena djeca iz prve faze studije (sada u dobi od 10. do 12. godine života). Izdvojena su djeca sa simptomima alergijskih bolesti (300 djece), a kao kontrolna skupina je uključen isti broj zdrave djece odabran slučajnim odabirom iz navedene skupine od 3106 djece iz prve faze ispitivanja. U obje skupine (zdrava i bolesna djeca) provedeno je ispitivanje korištenjem upitnika od 59 pitanja koji prikuplja osnovne podatke o djetetu, o djetetovom zdravlju, o zdravlju cijele obitelji, te podatke o životnim navikama i uvjetima života. Pitanja u upitniku druge faze ispitivanja preuzeta su iz originalnog upitnika druge faze ISAAC studije koja je dio globalne međunarodne studije. Za cijeli upitnik molimo vidjeti *Prilog 2* na kraju disertacije.

Osim podataka dobivenih upitnikom, podaci o učestalosti infekcija i povišene tjelesne temperature (iznad 38,5 °C), učestalosti primjene antibiotika i paracetamola, podaci o vakcinaciji te rezultata PPD testa prikupljeni su uvidom u medicinsku dokumentaciju primarne zdravstvene zaštite, što je autorica rada obavila osobno uz pomoć suradnika (*Prilog 3* na kraju disertacije).

Za zdravu djecu upitnik su ispunjavali roditelji u školi nakon održanog roditeljskog sastanka gdje su im bila objašnjena sva pitanja iz upitnika. Nakon dobivanja pismene suglasnosti roditelja u školi, sva djeca su klinički pregledana te je učinjen kožni *prick test* na standardne inhalacijske alergene. Sve posjete školama u drugoj fazi autorica je obavila osobno sa suradnicima.

Za oboljelu djecu upitnik su ispunjavali roditelji nakon pregleda u Dječjoj pulmoalergološkoj ambulanti u Županijskog bolnici Čakovec. Djeca sa simptomima alergijskih bolesti su alergološki obrađena u Dječjoj pulmoalergološkoj ambulanti u Županijskoj bolnici Čakovec sljedećim metodama: osobna i obiteljska anamneza, klinički pregled, laboratorijski nalazi: ukupna i specifična IgE protutijela, relativni broj eozinofila u krvi, postotak eozinofila u sluznici nosa, *prick test* na standardne inhalacijske alergene, spirometrija.

Kožno testiranje je kod obje skupine ispitanika izvedeno ubodnom (*prick*) metodom na 10 inhalacijskih alergena: D. pteronyssinus, D. Farinae, epitel mačke, epitel psa, mješavina stabala, mješavina trava, ambrosia trifida, alternaria tenius, cladosporium herbarum, žohar. Korišteni su alergeni firme Stallergenes (Stallergenes, France).

Testiranje ovom metodom izvedeno je tako da se kapljica alergena nanijela na kožu prednje strane podlaktice, u razmacima od najmanje 3 cm, a ubod je učinjen standardiziranom lancetom pod kutom od 90°. Kožna reakcija (urtika) očitana je nakon 20 minuta: izmjeren je najveći promjer urtike (D), zatim i promjer urtike okomit na najveći promjer (d), te izračunata srednja vrijednost $[(D+d)/2]$. Srednji promjer urtike 3 i više mm s okolnim crvenilom, procijenjen je kao pozitivni kožni test (KT+), a manji od 3 mm kao negativni kožni test (KT-). Testiranje je uključivalo pozitivnu (histamin 10 mg/mL) i negativnu (fiziološka otopina) kontrolu. (*Prilog 4* na kraju disertacije).

3.2 STATISTIČKA ANALIZA

Rezultati su prikazani grafički i tabelarno. Statistička raščlamba provedena je u statističkom programskom paketu Statistica for Windows, verzija 7.1 (StatSoft, Inc. Tulsa, OK). Korištena je deskriptivna statistika za opis karakteristika varijabli pojedinih ispitivanih skupina te za prikaz istih u obliku tablica. Kategorijske varijable prikazane su kao učestalost (%) i 95-postotni raspon pouzdanosti (CI). Za usporedbu raspodjele kategorijskih varijabli među skupinama, korišten je χ^2 test. Kako bi se utvrdila povezanost pojedinih varijabli s pripadnošću ispitivanim skupinama, provedena je logistička regresijska analiza i to univarijantno te multivarijantni modeli. Multivarijantni modeli razrađeni su na osnovi univarijantne povezanosti pojedinih varijabli. Rezultati logističke regresijske analize prikazani su kao omjeri šansi (OR) ili omjeri rizika (RR) uz 95-postotni CI. Kao statistički značajna korištena je razina značajnosti $P < 0,05$.

4. REZULTATI

4.1. REZULTATI PRVE FAZE ISPITIVANJA

a) Osnovne karakteristike ispitivane populacije

Osnovne karakteristike ispitivane populacije navedene su u *Tablici 6*.

Prva faza ispitivanja je provedena u prva tri razreda 27 osnovnih škola na području Međimurske županije, odabrane metodom slučajnog odabira. U ispitivanje je pozvano 3204 djece, od čega se odazvalo njih 3106 (odaziv 96.94%). Od ukupnog broja ispitanika 1565 (50.39%) su bili dječaci, a 1541 (49.61%) djevojčice. Svi ispitanici su bili u dobi od 7 godina 0 mjeseci do 9 godina 11 mjeseci (7 god, n = 1062; 8 god, n = 993; 9 god, n= 1051). 712 (22.9%) djece je tijekom života imalo simptome atopijskih bolesti (astme, alergijskog rinitisa/rinokonjunktivitisa i/ili atopijskog dermatitisa). Viša prevalencija simptoma je nađena u dječaka (24.98%) nego u djevojčica (20.83%), sa statistički značajnom razlikom među spolovima (OR, 1.27, 95% CI, 1.07 - 1.1.49; $P < 0.001$).

Tablica 6. Osnovne karakteristike ispitivane populacije

Broj ispitanika (N)	3106
Spol (N, %)	
Muško	1565 (50.39%)
Žensko	1541 (49.61%)
Dob (N, %)	
7 godina	1062 (34.19%)
8 godina	993 (31.97%)
9 godina	1051 (33.84%)

b) Prevalencija simptoma astme

Prevalencije simptoma astme prikazane su u *Tablici 7*.

Piskanje u prsima, bilo kada tijekom života, imalo je 463 (14.91%) ispitanika. Taj simptom je bio prisutan u 266 (16.99%) dječaka te u 197 (12.78%) djevojčica, sa statistički značajnom razlikom među spolovima (OR, 1.39; 95% CI, 1.14 - 1.71; $P = 0.001$).

Prevalencija piskanja u prsima tijekom zadnjih 12 mjeseci bila je 6.92 % ($n = 215$), sa većom učestalošću među dječaka ($n = 122$; 7.79%) nego u djevojčica ($n = 93$; 6.04%), ali bez statistički značajne razlike među spolovima (OR, 1.31; 95% CI, 0.99 - 1.74; $P = 0.054$).

Relativni nizak postotak roditelja ($n = 105$; 3.35%) je kod svoje djece prijavio smetnje spavanja zbog piskanja tijekom zadnjih 12 mjeseci, uz statistički značajno veću učestalost u dječaka (OR, 1.52; 95% CI, 1.03 - 2.24; $P = 0.034$). Od te djece, njih 63 (2.03%) se budilo manje od jedne noći tjedno, a njih 41 (1,32%) jednu ili više noći tjedno.

Težina simptoma astme je ispitana pitanjem o ograničavanju govora djeteta zbog piskanja u prsima tijekom zadnjih 12 mjeseci. Navedeni teži simptom astme je bio prisutan u 32 djece (1.03% od ukupnih ispitanika i 14.88% ispitanika sa piskanjem u prsima tijekom zadnjih 12 mjeseci), bez razlike između spolova.

Piskanje u prsima vezano uz fizičku aktivnost u zadnjih 12 mjeseci imalo je 148 (4.76%) djece, a suhi noćni kašalj 197 (6.34%) djece, bez razlike u spolovima.

Ranije dijagnosticiranu astmu bilo kada tijekom života je imalo 234 djece (7.53%), uz veću učestalost u dječaka ($n = 132$; 8.43%) nego u djevojčica ($n = 102$; 6.62%).

c) Prevalencija simptoma alergijskog rinitisa/rinokonjunktivitisa

Prevalencije simptoma alergijskog rinitisa/rinokonjunktivitisa prikazane su u *Tablici 7*.

Simptome alergijskog rinitisa, bilo kada tijekom života, imalo je 276 (8.89%) ispitanika, sa statistički značajnom većom učestalošću u dječaka (10.22% : 7.53%; OR, 1.39; 95% CI, 1.09 - 1.79; $P = 0.009$). 261 ispitanik (8.40%) je imao navedene simptome tijekom zadnjih 12 mjeseci, također uz statistički značajnu veću učestalost u dječaka (9.84% : 6.94%; OR, 1.46; 95% CI, 1.13 - 1.89; $P = 0.004$). Simptome alergijskog

rinokonjunktivitisa je imalo 145 djece (4.67%), sa statistički većom učestalošću u dječaka (5.81% : 3.50%; OR, 1.70; 95% CI, 1.20 - 2.39; $P = 0.003$).

d) Prevalencija simptoma atopijskog dermatitisa

Prevalencije simptoma atopijskog dermatitisa prikazane su u *Tablici 7*.

Svrbljiv osip koji se pojavljivao i nestajao tijekom najmanje 6 mjeseci, bilo kada tijekom života, imalo je 331 (10.66%) ispitanika, od toga 169 (10.79%) dječaka i 162 (10.51%) djevojčice.

179 (5.76%) djece je imalo simptome atopijskog dermatitisa tijekom zadnjih 12 mjeseci, bez značajne razlike u spolovima (dječaci : djevojčice = 5.11% : 6.42%).

Kod 69 (2.22%) djece simptomi su se pojavili u prve dvije godine života, kod 62 (1.99%) između 2. i 5. godine, a kod 48 (1.55%) iznad 5. godine života.

Ekcem je u nekom razdoblju života imalo 322 (10.37%) djece, također bez razlike između dječaka i djevojčica (10.54% : 10.19%).

Tablica 7. Prevalencije simptoma astme, alergijskog rinitisa/rinokonjunktivitisa i atopijskog dermatitisa.

	Ukupno N = 3106		Dječaci N = 1565		Djevojčice N = 1541		P
	N	%	N	%	N	%	
Piskanje ikada	463	14.91	266	16.99	197	12.78	0.001
Piskanje u zadnjih 12 mjeseci	215	6.92	122	7.79	93	6.04	0.054
Smetnje spavanja zbog piskanja zadnjih 12 mjeseci	105	3.35	67	4.28	44	2.86	0.034
Otežan govor zbog piskanja u zadnjih 12 mjeseci	32	1.03	18	1.15	14	0.91	0.506
Piskanje vezano uz fizičku aktivnost u zadnjih 12 mjeseci	148	4.76	84	5.37	64	4.15	0.113
Suhi noćni kašalj u zadnjih 12 mjeseci	197	6.34	110	7.03	87	5.65	0.115
Ranije dijagnosticirana astma	237	7.53	132	8.43	102	6.62	0.506
Simptomi alergijskog rinitisa ikada	276	8.89	160	10.22	116	7.53	0.009
Simptomi alergijskog rinitisa u zadnjih 12 mjeseci	261	8.40	154	9.84	107	6.94	0.004
Simptomi alergijskog rinokonjunktivitisa u zadnjih 12 mjeseci	145	4.67	91	5.81	54	3.50	0.003
Simptomi atopijskog dermatitisa ikada	331	10.66	169	10.79	162	10.51	0.796
Simptomi atopijskog dermatitisa tijekom zadnjih 12 mjeseci	179	5.76	80	5.11	99	6.42	0.144
Ekcem ikada	322	10.37	165	10.54	157	10.19	0.746

e) Kombinacija simptoma atopijskih bolesti

Kombinacija simptoma atopijskih bolesti prikazana je u *Tablici 8*.

Kombinacija simptoma atopijskih bolesti bilo kada tijekom života bila je sljedeća: simptome astme i alergijskog rinitisa je imalo 182 (5.86%) djece, simptome astme i atopijskog dermatitisa 141 (4.54%) djece, simptome alergijskog rinitisa i atopijskog dermatitisa 114 (3.67%) djece, dok je kombinaciju simptoma astme, alergijskog rinitisa i atopijskog dermatitisa imalo 72 (2.32%) ispitanika. Kod svih kombinacija simptomi su bili učestaliji kod dječaka, nego u djevojčica, ali bez statistički značajne razlike.

Kombinacija simptoma atopijskih bolesti tijekom zadnjih 12 mjeseci bila je sljedeća: simptome astme i alergijskog rinitisa je imalo 126 (4.06%) djece, simptome astme i atopijskog dermatitisa 45 (1.45%) djece, simptome alergijskog rinitisa i atopijskog dermatitisa 70 (2.25%) djece, dok je kombinaciju simptoma astme, alergijskog rinitisa i atopijskog dermatitisa imalo 38 (1.22%) ispitanika. Kod svih kombinacija, osim kod kombinacije simptoma alergijskog rinitisa i atopijskog dermatitisa, simptomi su bili učestaliji kod dječaka, nego u djevojčica, ali bez statistički značajne razlike.

Tablica 8. Kombinacija simptoma atopijskih bolesti.

Kombinacija simptoma atopijskih bolesti	Ukupno N = 3106		Dječaci N = 1565		Djevojčice N = 1541		P
	N	%	N	%	N	%	
A + R ikada	182	5.86	102	6.52	80	5.19	0.116
A + D ikada	141	4.54	82	5.24	59	3.83	0.059
R + D ikada	114	3.67	66	4.22	48	3.11	0.104
A + R + D ikada	72	2.32	41	2.62	31	2.01	0.262
A + R u zadnjih 12 mjeseci	126	4.06	74	4.73	52	3.37	0.057
A + D u zadnjih 12 mjeseci	45	1.45	25	1.59	20	1.23	0.486
R + D u zadnjih 12 mjeseci	70	2.25	34	2.17	36	2.33	0.759
A + R + D u zadnjih 12 mjeseci	38	1.22	23	1.47	15	0.97	0.212

A - astma, R + alergijski rinitis, D - atopijski dermatitis

f) Usporedba sa podacima iz drugih regija u Hrvatskoj

Usporedba s podacima iz drugih regija u Hrvatskoj prikazana je u *Tablici 9*.

Uspoređujući simptome atopijskih bolesti koji su se javili bilo kada tijekom života, statistički značajna razlika je nađena za simptome astme u Primorsko-goranskoj županiji (14.91% : 26.2%; OR, 0.49; 95% CI, 0.43 - 0.57; $P < 0.001$), Gradu Zagrebu (14.91% : 20.34%; OR, 0.69; 95% CI, 0.57 - 0.82; $P < 0.001$) i Brodsko-posavskoj županiji (14.91% : 22.7%; OR, 0.59; 95% CI, 0.51 - 0.69; $P < 0.001$). Za simptome alergijskog rinitisa vrijednosti su bile statistički značajno niže prema svim ostalim regijama u Hrvatskoj: u odnosu na Primorsko-goransku županiju (8.89% : 19.8%; OR, 0.39; 95% CI, 0.33 - 0.47; $P < 0.001$), Požeško-Slavonsku županiju (8.89% : 15.97%; OR, 0.51; 95% CI, 0.39 - 0.67; $P < 0.001$), Brodsko-posavsku županiju (8.89% : 22.5%; OR, 0.32; 95% CI, 0.27 - 0.38; $P < 0.001$) i Grad Zagreb (8.89% : 14.42%; OR, 0.59; 95% CI, 0.47 - 0.72; $P < 0.001$). Za simptome atopijskog dermatitisa statistički značajno niže vrijednosti postojale su u odnosu na Grad Zagreb (10.66% : 18.82%; OR, 0.52; 95% CI, 0.42 - 0.62; $P < 0.001$) i Brodsko-posavsku županiju (10.66% : 17.8%; OR, 0.55; 95% CI, 0.46 - 0.65; $P < 0.001$).

Što se tiče simptoma atopijskih bolesti koji su se javili tijekom zadnjih 12 mjeseci, statistički značajna razlika je nađena za simptome astme u Primorsko-Goranskoj županiji (6.92% : 9.7%; OR, 0.69; 95% CI, 0.56 - 0.86; $P = 0.001$), dok su za simptome alergijskog rinitisa vrijednosti su bile statistički značajno niže prema većini ostalih regija u Hrvatskoj: u odnosu na Primorsko-goransku županiju (6.92% : 16.9%; OR, 0.45; 95% CI, 0.38 - 0.54; $P < 0.001$), Požeško-slavonsku županiju (6.92% : 13.61%; OR, 0.58; 95% CI, 0.44 - 0.76; $P < 0.001$) i Grad Zagreb (6.92% : 12.13%; OR, 0.66; 95% CI, 0.53 - 0.83; $P < 0.001$). Za simptome atopijskog dermatitisa tijekom zadnjih 12 mjeseci statistički značajno niže vrijednosti postojale su u odnosu na Grad Zagreb (5.76% : 7.08%; OR, 0.72; 95% CI, 0.55 - 0.94; $P = 0.018$) i Brodsko-posavsku županiju (5.76% : 10.0%; OR, 0.59; 95% CI, 0.44 - 0.68; $P < 0.001$). Ostale razlike nisu bile statistički značajne.

Tablica 9. Usporedba s podacima iz drugih regija u Hrvatskoj

	Međimurska županija	Primorsko – goranska županija	<i>P</i>	Požeško – slavonska županija	<i>P</i>	Brodsko - posavska županija	<i>P</i>	Grad Zagreb	<i>P</i>
Broj ispitanika	3106	1634		551		1684		1047	
Piskanje ikada	14.91%	26.2%	<0.001	16.7%	0.281	22.7%	< 0.001	20.34%	< 0.001
Piskanje u zadnjih 12 mjeseci	6.92%	9.7%	0.001	6.17%	0.519	7.9%	0.345	6.02%	0.311
Simptomi alergijskog rinitisa ikada	8.89%	19.8%	< 0.001	15.97%	< 0.001	22.5%	< 0.001	14.42%	< 0.001
Simptomi alergijskog rinitisa unatrag 12 mjeseci	8.40%	16.9%	< 0.001	13.61%	< 0.001	19.2%	0.452	12.13%	< 0.001
Simptomi alergijskog rinokonjunktivitis a unatrag 12 mjeseci	4.67%	5.6%	0.149	7.44%	0.028	9.9%	< 0.001	7.55%	< 0.001
Simptomi atopijskog dermatitisa ikada	10.66%	9.2%	0.109	9.26%	0.322	17.8%	< 0.001	18.82%	< 0.001
Simptomi atopijskog dermatitisa unatrag 12 mjeseci	5.76%	6.1%	0.620	7.08%	0.230	10.0%	< 0.001	7.83%	0.018

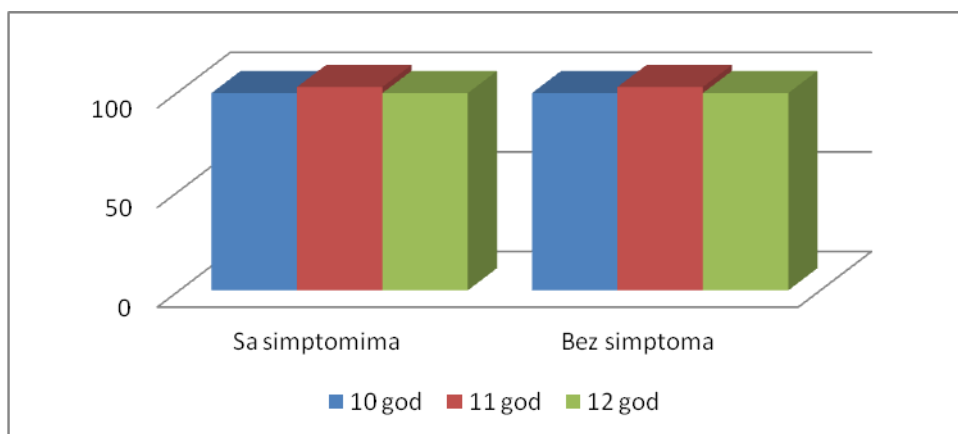
4.2. REZULTATI DRUGE FAZE ISPITIVANJA

a) Osnovne karakteristike ispitivane populacije

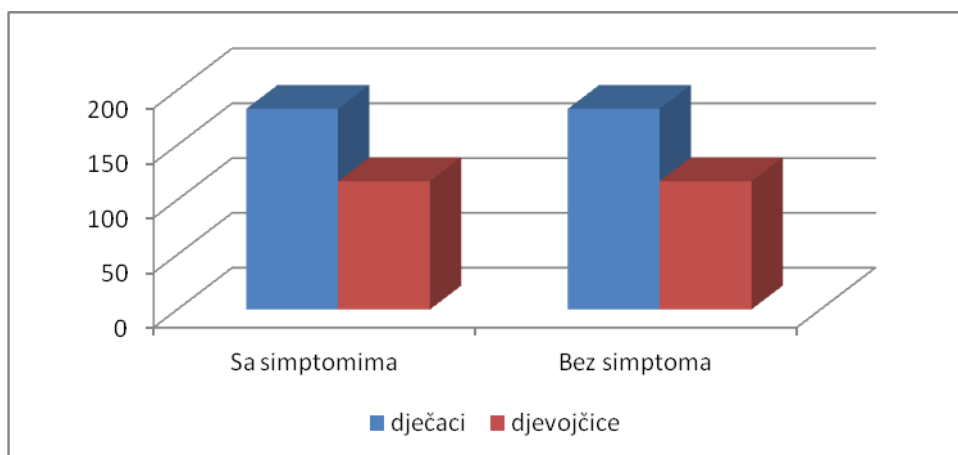
Osnovne karakteristike ispitivane populacije prikazane su u *Grafu 1 i 2*.

U drugu fazu ispitivanja je bilo uključeno 600 djece iz prve faze studije, 300 djece sa simptomima atopijskih bolesti te 300 djece bez simptoma atopijskih bolesti kao kontrolna skupina. Od ukupnog broja ispitanika, 366 (61.0%) su bili dječaci, a 234 (39%) djevojčice. Ispitanici su za vrijeme ispitivanja bili u dobi od 10 godina 0 mjeseci do 12 godina 11 mjeseci (10 god, n = 198; 11 god, n = 204; 12 god, n = 198). U zdravoj i bolesnoj skupini bio je jednak broj djece prema dobi i spolu.

Graf 1. Osnovne karakteristike ispitivane populacije prema dobi



Graf 2. Osnovne karakteristike ispitivane populacije prema spolu



b) Prevalencija simptoma alergijskih bolesti unutar skupine ispitanika sa simptomima atopijskih bolesti

i) Prevalencija simptoma astme unutar skupine ispitanika sa simptomima atopijskih bolesti

Prevalencija simptoma astme prikazana je u *Tablici 10*.

Piskanje u prsima, bilo kada tijekom života, imalo je 189 (63%) ispitanika. Simptom piskanja u prsima tijekom zadnjih 12 mjeseci bio je prisutan u 114 (38%) djece.

Smetnje spavanja zbog piskanja tijekom zadnjih 12 mjeseci bile su prisutne u 104 (34.67%) ispitanika. Od te djece, njih 83 (27.7%) se budilo manje od jedne noći tjedno, a njih 21 (7.0%) jednu ili više noći tjedno. Poteškoće govora djeteta zbog piskanja u prsima tijekom zadnjih 12 mjeseci je imalo 27 (9.0%) djece. Piskanje u prsima vezano uz fizičku aktivnost u zadnjih 12 mjeseci imalo je 94 (31.3%) djece, a suhi noćni kašalj 149 (49.7%) djece, bez razlike u spolovima.

Ranije dijagnosticiranu astmu bilo kada tijekom života je imalo 158 (52.67%) djece.

ii) Prevalencija simptoma alergijskog rinitisa/rinokonjunktivitisa unutar skupine ispitanika sa simptomima atopijskih bolesti

Prevalencija simptoma alergijskog rinitisa/rinokonjunktivitisa prikazana je u *Tablici 10*.

Simptome alergijskog rinitisa bilo kada tijekom života imalo je 250 (83.3%) djece, a tijekom zadnjih 12 mjeseci 243 (81%) ispitanika.

Smetnje spavanja u zadnjih 12 mjeseci, zbog poteškoća disanja kroz nos je imalo 64 (21.3%) djece.

Simptome alergijskog rinokonjunktivitisa imalo je 133 (44.3%) djece.

iii) Prevalencija simptoma atopijskog dermatitisa unutar skupine ispitanika sa simptomima atopijskih bolesti

Prevalencija simptoma atopijskog dermatitisa prikazana je u *Tablici 10*.

Simptome atopijskog dermatitisa bilo kada tijekom života imalo je 101 (33.7%) djeteta, a tijekom zadnjih 12 mjeseci 59 (19.7%) djece.

Smetnje spavanja zbog simptoma bile su prisutne u 19 (6.3%) djece. 15 (5%) djece se budilo manje od jedne noći tjedno, a njih 4 (1.3%) jednu ili više noći tjedno.

Dijagnozu ekcema, postavljenu od strane liječnika, u nekom razdoblju života imalo je 103 (34.3%) djece.

Tablica 10. Prevalencije simptoma alergijskih bolesti (N,%)

	Bolesni Ukupno N=300		Zdravi Ukupno N=300	
	N	%	N	%
Piskanje ikada	189	63	33	11
Piskanje u zadnjih 12 mjeseci	114	38	0	0
Smetnje spavanja zbog piskanja zadnjih 12 mjeseci	104	34.67	0	0
Otežan govor zbog piskanja u zadnjih 12 mjeseci	27	9	0	0
Piskanje vezano uz fizičku aktivnost u zadnjih 12 mjeseci	94	31.3	0	0
Suhi noćni kašalj u zadnjih 12 mjeseci	149	49.7	0	0
Ranije dijagnosticirana astma	158	52.67	0	0
Simptomi alergijskog rinitisa ikada	250	83.3	0	0
Simptomi alergijskog rinitisa u zadnjih 12 mjeseci	243	81	0	0
Simptomi alergijskog rinokonjunktivitisa u zadnjih 12 mjeseci	133	44.3	0	0
Simptomi atopijskog dermatitisa ikada	101	33.7	0	0
Simptomi atopijskog dermatitisa tijekom zadnjih 12 mjeseci	59	19.7	0	0
Ekcem ikada	103	34.3	0	0

c) Rizični čimbenici za razvoj simptoma atopijskih bolesti

i) Pozitivna obiteljska anamneza

Karakteristike ispitanika prikazane su u *Tablici 11*.

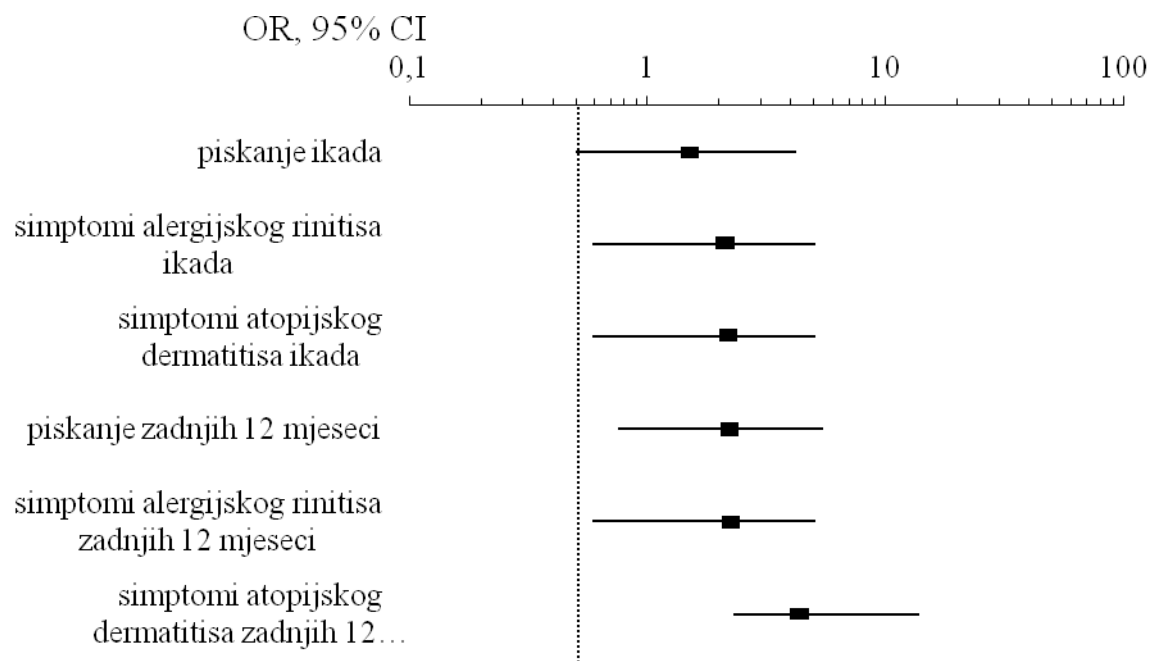
Pozitivnu obiteljsku anamnezu u vidu atopijskih bolesti imalo je ukupno 310 (51.7%) djece, od toga 191 djece (63.7%) u skupini ispitanika sa simptomima atopijskih bolesti, a 119 (39.7%) djece u skupini zdravih ispitanika, razlika je bila statistički značajna (OR: 2.67, 95% *CI*: 1.92 - 3.71, $P < 0.001$). Razlika je bila statistički značajna i ako se pozitivna obiteljska anamneza odnosila na majku (OR: 2.05, 95% *CI*: 1.27 - 3.33, $\chi^2 = 8.054$, $P = 0.005$), oca (OR: 2.19, 95% *CI*: 1.30 - 3.68, $\chi^2 = 8.349$, $P = 0.004$), braću i/ili sestre (OR: 1.69, 95% *CI*: 1.09 - 2.62, $\chi^2 = 5.209$, $P = 0.022$), djeda/baku po majci (OR: 2.27, 95% *CI*: 1.22 - 4.21, $\chi^2 = 4.417$, $P = 0.036$) ili djeda/baku po ocu (OR: 1.82, 95% *CI*: 1.07 - 3.10, $\chi^2 = 6.305$, $P = 0.012$).

Tablica 11. Karakteristike ispitanika bolesne i zdrave skupine u odnosu na pozitivnu obiteljsku anamnezu.

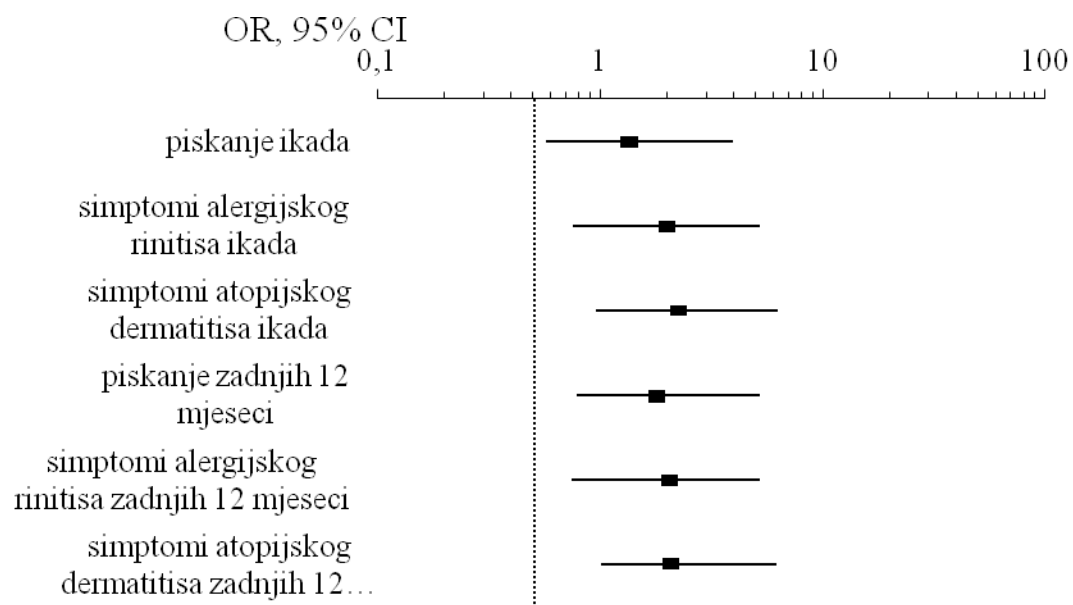
Karakteristika	Broj (%) u skupini bolesne djece	Broj (%) u skupini zdrave djece	χ^2	P
Pozitivna obiteljska anamneza				
(astma, al. rinitis, a. dermatitis)	54 (18.0)	29 (9.7)	8.054	0.005
Majka	48 (16.0)	24 (8.0)	8.349	0.004
Otac	62 (20.7)	40 (13.3)	5.209	0.022
Braća i/ili sestre	41 (13.7)	24 (8.0)	4.417	0.036
Djed/baka po majci	34 (11.3)	16 (5.3)	6.305	0.012
Djed/baka po ocu	191 (63.7)	119 (39.7)	33.644	< 0.001
Ukupno				

U *Grafovima 3 - 6* prikazani je rizik pozitivne obiteljske anamneze za razvoj simptoma atopijskih bolesti.

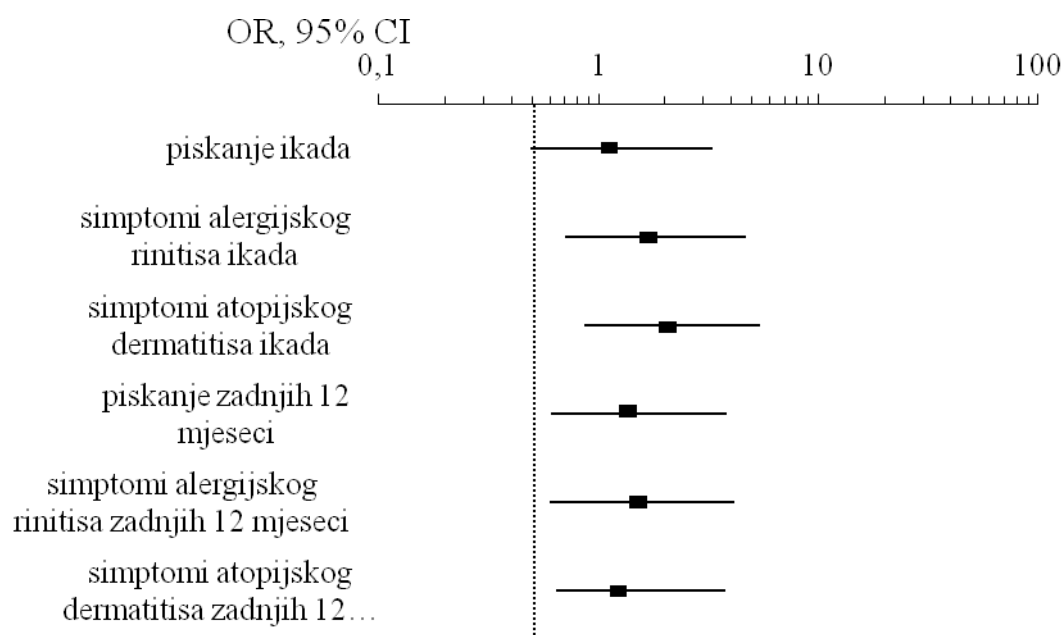
Graf 3. Omjer šansi (OR) i 95-postotni raspon pouzdanosti za pozitivnu obiteljsku anamnezu za simptome atopijskih bolesti.



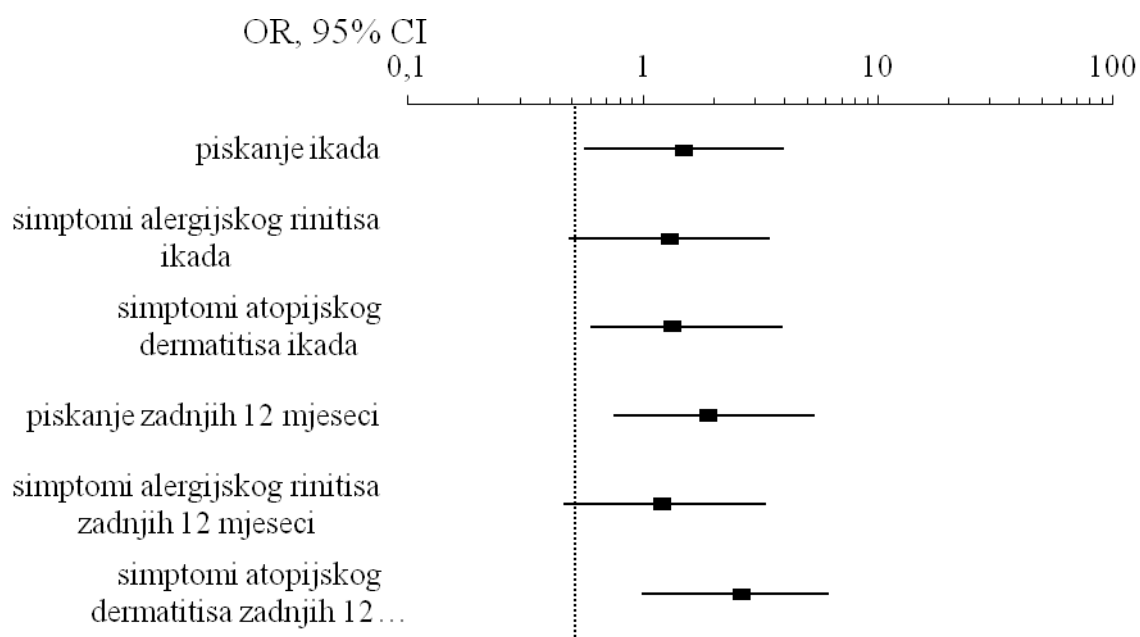
Graf 4. Omjer šansi (OR) i 95-postotni raspon pouzdanosti za pozitivnu atopiju kod majke za simptome atopijskih bolesti.



Graf 5. Omjer šansi (OR) i 95-postotni raspon pouzdanosti za pozitivnu atopiju kod oca za simptome atopijskih bolesti.



Graf 6. Omjer šansi (OR) i 95-postotni raspon pouzdanosti za pozitivnu atopiju kod braće/sestara za simptome atopijskih bolesti.



ii) Izloženost kućnim ljubimcima i domaćim životinjama

Izloženost životinjama u 1. godini života, od 2. do 7. godine života, te nakon 7. godine života kod djece sa i bez simptoma atopijskih bolesti je prikazana na *Tablici 12*.

U djece bez simptoma atopijskih bolesti nađena je veća učestalost izloženosti kućnim ljubimcima u prvoj godini života ($\chi^2 = 9.017$, $P = 0.029$), te iznad sedme godine života ($\chi^2 = 7.578$, $P = 0.056$). Djeca bez simptoma atopijskih bolesti su u prvoj godini života bila češće izložena mačkama (u kući: $\chi^2 = 5.798$, $P = 0.055$; na dvorištu: $\chi^2 = 7.222$, $P = 0.027$) i psima (na dvorištu: $\chi^2 = 6.572$, $P = 0.037$). Razlika je statistički značajna kod djece koja su bila izložena kućnim ljubimcima u kući između druge i sedme godine života za mačke ($\chi^2 = 6.450$, $P = 0.039$) i pse ($\chi^2 = 8.254$, $P = 0.016$), te iznad 7. godine života za pse (u kući: $\chi^2 = 12.820$, $P = 0.002$). Što se tiče izloženosti pticama i hrčcima, nije nađena povezanost.

Zdrava skupina ispitanika je također češće bila u kontaktu i s domaćim životinjama: u prvoj godini života sa peradi ($\chi^2 = 5.903$, $P = 0.052$) i svinjama ($\chi^2 = 7.083$, $P = 0.029$), od druge do sedme godine života sa svinjama ($\chi^2 = 12.920$, $P = 0.002$), te iznad sedme godine života sa svinjama ($\chi^2 = 7.833$, $P = 0.020$) i konjima ($\chi^2 = 8.409$, $P = 0.015$).

Izloženost kućnim ljubimcima je bila značajno niža kod ispitanika sa pozitivnom obiteljskom anamnezom (OR: 0.62, 95% CI: 0.38 - 0.99, $P = 0.047$), osobito u prvoj godini života (OR: 0.55, 95% CI: 0.31 - 0.98, $P = 0.042$). Izloženost kućnim ljubimcima između druge i sedme godine života je također niža u skupini s pozitivnom obiteljskom anamnezom, iako ta razlika nije statistički značajna (OR: 0.98, 95% CI: 0.73 - 1.31, $P = 0.888$).

Nije nađena povezanost između pozitivne obiteljske anamneze i izloženosti domaćim životinjama (perad, svinje, krave, konji, kunići, ostalo).

Tablica 12. Izloženost životinjama u 1. godini života (%), od 2. do 7. godine života (%), te nakon 7. godine života (%) kod djece sa i bez simptoma atopijskih bolesti (N = 600).

Izloženost životinjama	1. godina života (%)				2. - 7. godina života (%)				Iznad 7. godine života (%)			
	bolesni	zdravi	χ^2	P	bolesni	zdravi	χ^2	P	bolesni	zdravi	χ^2	P
Kućni ljubimci - u kući	10	16.7	9.017	0.029	26.3	33	4.252	0.236	28	38.3	7.578	0.056
Kućni ljubimci - vani	12	18.7	6.395	0.094	64	63.7	2.644	0.450	69.3	61	6.517	0.089
Pas - u kući	3	6.7	4.428	0.109	8	15.3	8.254	0.016	8.7	18	12.82	0.002
Pas - vani	9.3	16.3	6.572	0.037	53.7	52	2.227	0.328	57.7	51.7	3.629	0.163
Mačka - u kući	6	11	5.798	0.055	16	22.3	6.450	0.040	16.3	23.3	4.664	0.097
Mačka - vani	8	15	7.222	0.027	44.3	50.3	3.433	0.180	47	48.3	0.665	0.717
Hrčak - u kući	0.7	0.7	1.333	0.513	4	3.3	0.407	0.816	4.7	6.7	1.184	0.553
Hrčak - vani	0.3	1	1.007	0.316	2	3	0.708	0.702	3.7	5.7	1.350	0.509
Ptica - u kući	1.7	5	5.172	0.075	7.3	8.7	0.529	0.768	6.3	6.7	3.109	0.211
Ptica - vani	2.3	3	0.407	0.816	6.3	6.7	0.145	0.930	5.3	4	1.455	0.483
Domaće životinje	5	10	5.459	0.065	35.3	42	5.204	0.157	33	38.7	2.119	0.548
Perad	4.3	9.3	5.903	0.052	29.7	37	4.338	0.114	25.3	32.3	3.810	0.149
Svinje	0	2.3	7.083	0.029	13.3	21.7	12.92	0.002	12.7	18.7	7.833	0.020
Krave	0.3	1.3	2.015	0.365	4	6.7	4.684	0.096	3.7	5.3	1.877	0.391
Konji	0.3	0.3	0.000	1.000	1.3	3	1.966	1.161	1.7	5.3	8.409	0.015
Kunići	1	1.7	0.673	0.714	11	16	3.243	1.198	12.3	16	2.416	0.299

iii) Izloženost inhalacijskim alergenima i iritansima u kućanstvu

Izloženost inhalacijskim alergenima i iritansima u domaćinstvu u 1. godini života, od 2. do 7. godine života, te nakon 7. godine života kod djece sa i bez simptoma atopijskih bolesti je prikazana na *Tablici 13*.

U djece bez simptoma atopijskih bolesti nađena je veća učestalost izloženosti inhalacijskim alergenima (grinjama) u kućanstvu kao što su spavanje na jastuku od perja, spavanje na madracu starijem od 3 godine te posjedovanje tepisona. Razlika je statistički značajna za izloženost iznad sedme godine života: za spavanje na jastuku od perja ($\chi^2 = 24.445$, $P < 0.001$), spavanje na madracu starijem od tri godine ($\chi^2 = 16.228$, $P < 0.001$) te za posjedovanje tepisona ($\chi^2 = 8.224$, $P = 0.016$).

Djeca bez simptoma piskanja u prsima su u zadnjih 12 mjeseci su češće spavala na jastuku od perja ($\chi^2 = 5.163$, $P = 0.023$), osobito od 2. do 7. godine života ($\chi^2 = 6.603$, $P = 0.037$), te nakon 7. godine života ($\chi^2 = 12.310$, $P = 0.002$). Također su češće spavala na madracu starijem od 3 godine od 2. do 7. godine života ($\chi^2 = 4.597$, $P = 0.032$), te nakon 7. godine života ($\chi^2 = 3.839$, $P = 0.050$). Djeca bez simptoma alergijskog rinitisa u zadnjih 12 mjeseci su iznad 7. godine života češće spavali na jastuku od perja ($\chi^2 = 16.888$, $P < 0.001$), češće su spavali na madracu starijem od 3 godine ($\chi^2 = 13.979$, $P < 0.001$) te su češće imali tepisone ($\chi^2 = 7.471$, $P = 0.024$). Nije nađena povezanost između simptoma atopijskog dermatitisa u zadnjih 12 mjeseci i spavanja na jastuku od perja, madracu starijem od 3 godine i posjedovanju tepisona.

Što se tiče vrste grijanja kućanstva, grijanje na plin je češće u djece bez simptoma atopijskih bolesti: u prvoj godini života ($\chi^2 = 7.871$, $P = 0.020$), od 2. do 7. godine života ($\chi^2 = 11.349$, $P = 0.003$), te nakon 7. godine života ($\chi^2 = 5.882$, $P = 0.053$). Grijanje na ugljen je češće u skupini djece sa simptomima atopijskih bolesti, a razlika je marginalno statistički značajna za prvu godinu života ($\chi^2 = 6.007$, $P = 0.050$).

Tablica 13. Izloženost inhalacijskim alergenima i iritansima u kućanstvu u 1. godini života (%), od 2. do 7. godine života (%), te nakon 7. godine života (%) kod djece sa i bez simptoma atopijskih bolesti (N = 600).

Izloženost	1. godina života (%)				2. - 7. godina života (%)				Iznad 7. godine života (%)			
	bolesni	zdravi	χ^2	<i>P</i>	bolesni	zdravi	χ^2	<i>P</i>	bol esni	zdra vi	χ^2	<i>P</i>
Spavanje na jastuku od perja	15.4	18	0.776	0.678	38.3	42	1.376	0.503	10.7	26.3	24.445	< 0.001
Spavanje na madracu starijem od 3 godine	19	15	1.701	0.192	31	37	2.406	0.121	36	52.3	16.228	< 0.001
Tepisoni	59.3	56	0.683	0.711	65	62	1.235	0.539	40	51.7	8.224	0.016
Grijanje na plin	7	13.3	7.871	0.020	6.3	14	11.349	0.003	4.7	8.7	5.882	0.053
Grijanje na drva	15	19.3	1.985	0.371	13.3	17.3	2.264	0.322	9.7	16.7	6.612	0.037
Grijanje na ugljen	1.3	0.7	6.007	0.05	1.7	0.3	2.827	0.243	1.3	0.3	1.815	0.178

iv) Izloženost duhanskom dimu

Izloženost duhanskom dimu tijekom trudnoće i za vrijeme djetinjstva prikazana je u *Tablici 14*. Nije nađena statistički značajna razlika između izloženosti duhanskom dimu kod djece sa ili bez simptoma atopijskih bolesti ukupno.

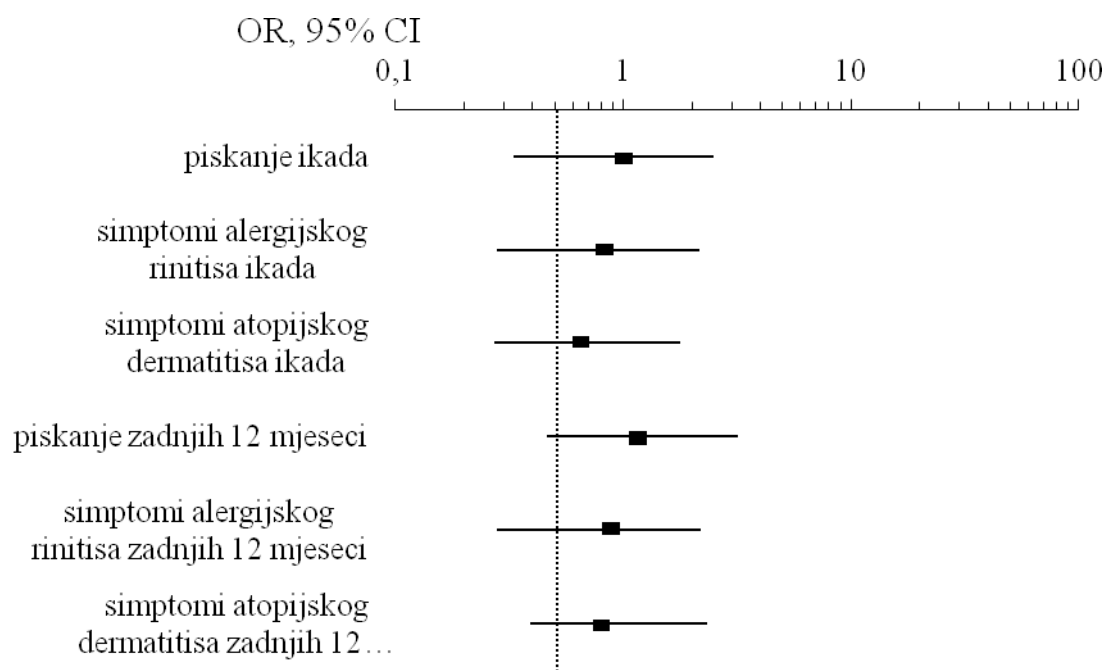
Gledajući simptome pojedinih atopijskih bolesti zasebno nađen je nešto povećan rizik za razvoj simptoma astme u zadnjih 12 mjeseci ako su djeca bila izložena duhanskom dimu u prvoj ($\chi^2 = 5.556$, $P = 0.062$), te statistički značajan rizik ako su bila izložena duhanskom dimu između 2. i 7. godine života ($\chi^2 = 6.511$, $P = 0.039$).

Tablica 14. Izloženost duhanskom dimu tijekom trudnoće, tijekom djetinjstva, u 1. godini života, od 2. do 7. godine života, te nakon 7. godine života kod djece sa i bez simptoma atopijskih bolesti (N Bolesni = 300, N Zdravi = 300).

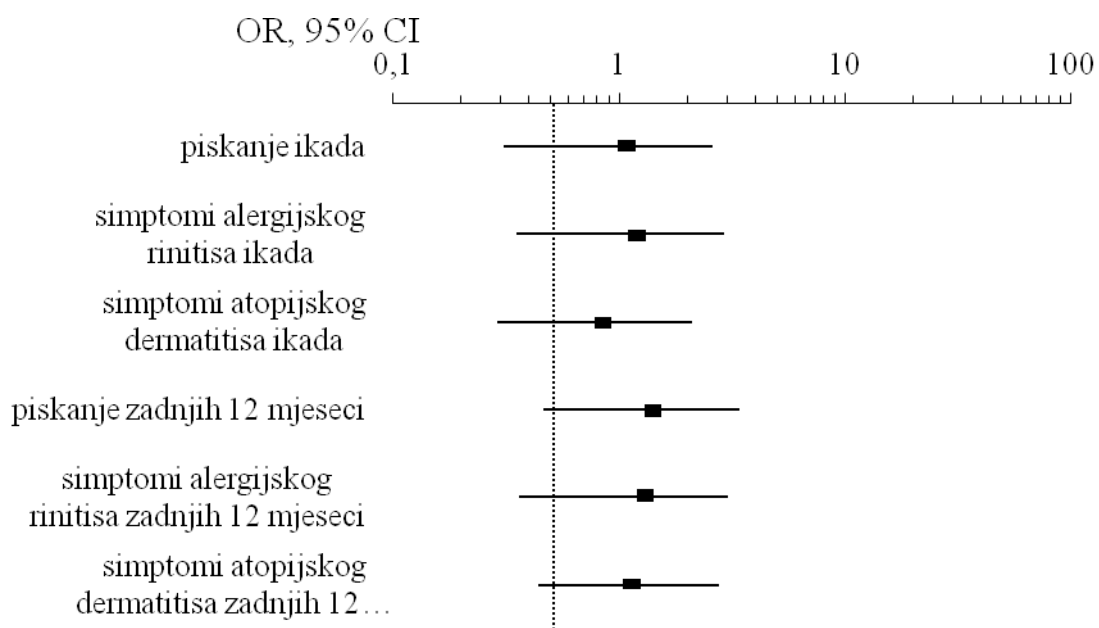
Izloženost duhanskom dimu	Bolesni (%)	Zdravi (%)	X²	P
Tijekom trudnoće	23.7	24	0.015	0.993
Tijekom djetinjstva	38	33	1.638	0.201
1. godina života	30.3	26.7	0.992	0.609
2. – 7. godina života	35.7	31	1.483	0.476
Iznad 7. godine života	31.7	30	0.501	0.778

Povezanost pušenja cigareta majke za vrijeme trudnoće i djetinjstva i razvoj simptoma pojedinih atopijskih bolesti prikazana je na *Grafu 7 i 8.*

Graf 7. Omjer šansi (OR) i 95-postotni raspon pouzdanosti za pušenje cigareta tijekom trudnoće za simptome atopijskih bolesti.



Graf 8. Omjer šansi (OR) i 95-postotni raspon pouzdanosti za pasivno pušenje cigareta tijekom djetinjstva za simptome atopijskih bolesti.



v) Izloženost infekcijama i upotreba paracetamola u prvoj godini života

Iz *Tablice 15* je vidljivo da je u djece sa simptomima piskanja u prsima ikada ($\chi^2 = 21.324$, $p < 0.001$) utvrđen statistički značajno veći udio djece s većim brojem respiratornih infekcija. Razlika je također bila statistički značajna kod djece sa simptomima alergijskog rinitisa ikada ($\chi^2 = 25.191$, $p < 0.001$) te kod djece sa simptomima alergijskog rinitisa u zadnjih 12 mjeseci ($\chi^2 = 22.134$, $p < 0.001$), dok za ostale simptome nije nađena značajna razlika.

Tablica 15. Izloženost respiratornim infekcijama u prvoj godini života i simptomi atopijskih bolesti

	Nijednom		1 - 2 x		3 - 5x		6 - 9x		> 10x		χ^2	P
	Bolesni (%)	Zdravi (%)	Bolesni (%)	Zdravi (%)	Bolesni (%)	Zdravi (%)	Bolesni (%)	Zdravi (%)	Bolesni (%)	Zdravi (%)		
Simptomi piskanja u prsima ikada	8.1	13.2	30.6	44.4	45.0	32.5	14.0	9.0	2.3	0.8	21.32 ₄	< 0.001
Simptomi piskanja u prsima u zadnjih 12 mjeseci	6.1	12.6	34.2	30.5	44.7	35.4	13.2	10.3	1.8	1.2	7.347	0.119
Simptomi alergijskog rinitisa ikada	7.6	14.0	32.4	44.3	42.0	33.7	16.0	7.1	2.0	0.9	25.19 ₁	< 0.001
Simptomi alergijskog rinitisa u zadnjih 12 mjeseci	7.8	13.7	32.5	44.0	42.0	33.9	15.6	7.6	2.1	0.8	22.13 ₄	< 0.001
Simptomi atopijskog dermatitisa ikada	9.9	11.6	29.7	41.3	43.6	35.9	14.9	10.0	2.0	1.2	6.612	0.158
Simptomi atopijskog dermatitisa u zadnjih 12 mjeseci	6.8	11.8	32.2	40.1	40.7	36.8	18.6	10.0	1.7	1.3	6.009	0.198

U *Tablici 16* je prikazana upotreba paracetamola prema razini povišene tjelesne temperature. Iz rezultata je vidljivo da je kod djece sa simptomima piskanja u prsima ikada ($\chi^2 = 9.776$, $p = 0.008$) utvrđena statistički značajno češća upotreba paracetamola pri nižim vrijednostima povišene tjelesne temperature. Razlika je također bila statistički značajna kod djece sa simptomima alergijskog rinitisa ikada ($\chi^2 = 17.917$, $p < 0.001$) i u zadnjih 12 mjeseci ($\chi^2 = 16.647$, $p < 0.001$), te kod djece sa simptomima atopijskog dermatitisa ikada ($\chi^2 = 6.508$, $p = 0.039$) i u zadnjih 12 mjeseci ($\chi^2 = 6.822$, $p = 0.033$).

Tablica 16. Upotreba paracetamola kod povišene temperature u prvoj godini života i simptomi atopijskih bolesti

	38C		38,5C		39,5C		X ²	P
	Bolesni (%)	Zdravi (%)	Bolesni (%)	Zdravi (%)	Bolesni (%)	Zdravi (%)		
Simptomi piskanja u prsima ikada	65.3	52.4	33.8	46.8	0.9	0.8	9.776	0.008
Simptomi piskanja u prsima u zadnjih 12 mjeseci	66.7	54.9	32.5	44.2	0.9	0.8	5.277	0.071
Simptomi alergijskog rinitisa ikada	67.2	50.0	32.4	48.9	0.4	1.1	17.917	< 0.001
Simptomi alergijskog rinitisa u zadnjih 12 mjeseci	67.1	50.4	32.5	48.5	0.4	1.1	16.647	< 0.001
Simptomi atopijskog dermatitisa ikada	68.0	54.9	32.0	44.1	0.0	1.0	6.508	0.039
Simptomi atopijskog dermatitisa u zadnjih 12 mjeseci	72.9	55.5	27.1	43.6	0.0	0.9	6.822	0.033

vi) Upotreba antibiotika

U *Tablici 17* je prikazana učestalost upotrebe antibiotika u trudnoći i simptomi atopijskih bolesti. Nije nađena statistički značajna razlika učestalosti simptoma atopijskih bolesti ovisno o primjeni antibiotika tijekom trudnoće.

Tablica 17. Upotreba antibiotika u trudnoći i simptomi atopijskih bolesti

	Nijednom		1 - 2 x		3 - 4x		> 4x		X ²	P
	Bolesni (%)	Zdravi (%)	Bolesni (%)	Zdravi (%)	Bolesni (%)	Zdravi (%)	Bolesni (%)	Zdravi (%)		
Simptomi piskanja u prsima ikada	86.0	87.8	13.1	11.6	0.5	0.5	0.5	0.0	2.004	0.571
Simptomi piskanja u prsima u zadnjih 12 mjeseci	86.0	87.4	13.2	11.9	0.0	0.6	0.9	0.0	5.104	0.164
Simptomi alergijskog rinitisa ikada	86.0	88.0	13.2	11.4	0.4	0.6	0.4	0.0	1.929	0.587
Simptomi alergijskog rinitisa u zadnjih 12 mjeseci	86.0	88.0	13.2	11.5	0.4	0.6	0.4	0.0	1.933	0.586
Simptomi atopijskog dermatitisa ikada	86.1	87.4	13.9	11.8	0.0	0.6	0.0	0.2	1.111	0.774
Simptomi atopijskog dermatitisa u zadnjih 12 mjeseci	89.8	86.9	10.2	12.4	0.0	0.6	0.0	0.2	0.704	0.872

U *Tablici 18* je prikazana učestalost upotrebe antibiotika u prvoj godini života i simptomi atopijskih bolesti. Iz rezultata je vidljivo da je u djece sa simptomima piskanja u prsima ikada ($\chi^2 = 13.984$, $p = 0.007$) utvrđen statistički značajno veći udio djece s češćom primjenom antibiotika. Razlika je također bila statistički značajna kod djece sa simptomima alergijskog rinitisa ikada ($\chi^2 = 11.761$, $p = 0.019$) i u zadnjih 12 mjeseci ($\chi^2 = 9.467$, $p = 0.050$).

Tablica 18. Upotreba antibiotika u prvoj godini života i simptomi atopijskih bolesti

	Nijednom		1 - 2 x		3 - 5x		6 - 9x		> 10x		X ²	P
	Bolesni (%)	Zdravi (%)	Bolesni (%)	Zdravi (%)	Bolesni (%)	Zdravi (%)	Bolesni (%)	Zdravi (%)	Bolesni (%)	Zdravi (%)		
Simptomi piskanja u prsima ikada	10.4	13.0	32.4	41.3	37.8	34.7	16.2	10.6	3.2	0.5	13.984	0.007
Simptomi piskanja u prsima u zadnjih 12 mjeseci	9.6	12.6	34.2	38.9	39.5	35.0	15.8	11.9	0.9	1.6	3.148	0.533
Simptomi alergijskog rinitisa ikada	10.0	13.4	32.8	41.7	38.4	34.0	16.8	9.7	2.0	1.1	11.761	0.019
Simptomi alergijskog rinitisa u zadnjih 12 mjeseci	10.3	13.2	32.5	41.7	39.5	33.3	15.6	10.6	2.1	1.1	9.467	0.050
Simptomi atopijskog dermatitisa ikada	10.9	12.2	31.7	39.3	42.6	34.5	13.9	12.4	1.0	1.6	3.287	0.511
Simptomi atopijskog dermatitisa u zadnjih 12 mjeseci	8.5	12.4	35.6	38.3	37.3	35.7	16.9	12.2	1.7	1.5	1.780	0.776

U Tablici 19 je prikazana učestalost upotrebe antibiotika u drugoj i trećoj godini života i simptomi atopijskih bolesti. Iz rezultata je vidljivo da je u djece sa simptomima piskanja u prsima ikada ($\chi^2 = 25.310$, $p < 0.001$) utvrđen statistički značajno veći udio djece sa češćom primjenom antibiotika. Marginalno značajna razlika je utvrđena i kod djece sa simptomima atopijskog dermatitisa u zadnjih 12 mjeseci ($\chi^2 = 10.058$, $p = 0.058$) dok za ostale simptome razlika nije značajna.

Tablica 19. Upotreba antibiotika u drugoj i trećoj godini života i simptomi atopijskih bolesti

	Nijednom		1 - 2 x		3 - 5x		6 - 9x		> 10x		X ²	P
	Bolesni (%)	Zdravi (%)	Bolesni (%)	Zdravi (%)	Bolesni (%)	Zdravi (%)	Bolesni (%)	Zdravi (%)	Bolesni (%)	Zdravi (%)		
Simptomi piskanja u prsima ikada	2.3	4.5	10.4	19.8	21.6	30.4	39.2	28.3	26.6	16.9	25.310	< 0.001
Simptomi piskanja u prsima u zadnjih 12 mjeseci	2.6	3.9	12.3	17.3	21.1	28.6	41.2	30.2	22.8	20.0	7.699	0.174
Simptomi alergijskog rinitisa ikada	3.6	3.7	13.2	18.6	24.4	29.1	36.8	29.1	22.0	19.4	7.625	0.178
Simptomi alergijskog rinitisa u zadnjih 12 mjeseci	3.7	3.7	13.2	18.5	24.7	28.9	36.6	29.4	21.8	19.6	6.824	0.234
Simptomi atopijskog dermatitisa ikada	3.0	3.8	14.9	16.6	22.8	28.1	36.6	31.5	22.8	20.0	7.769	0.160
Simptomi atopijskog dermatitisa u zadnjih 12 mjeseci	3.4	3.7	20.3	15.9	23.7	27.5	32.2	32.3	20.3	20.5	10.707	0.058

vii) Infestacija parazita

U Tablici 20. prikazana je povezanost simptoma alergijskih bolesti i infestacije parazita.

Kod djece koja su imala infestaciju parazita ikada tijekom života nije nađena statistički značajna razlika u učestalosti simptoma atopijskih bolesti ukupno, te za svaki simptom pojedinačno.

Tablica 20. Infestacija parazitima ikada i simptomi atopijskih bolesti

Infestacija parazitima Simptomi atopijskih bolesti	Nikada		1x		2 - 3x		> 3x		X ²	P
	Bolesni (%)	Zdravi (%)	Bolesni (%)	Zdravi (%)	Bolesni (%)	Zdravi (%)	Bolesni (%)	Zdravi (%)		
Simptomi ukupno	92.3	91.3	6.7	5.7	1.0	1.3	1.0	0.7	0.602	0.896
Piskanje ikada	91.1	92.0	7.9	5.8	0	1.4	1.0	0.8	2.066	0.559
Piskanje u zadnjih 12 mjeseci	90.4	92.2	7.0	6.0	0.9	1.2	1.8	0.6	1.733	0.630
Simptomi alergijskog rinitisa ikada	93.2	90.0	5.6	6.6	0.8	1.4	0.4	1.1	1.770	0.622
Simptomi alergijskog rinitisa u zadnjih 12 mjeseci	93.0	91.0	5.8	6.4	0.8	1.4	0.4	1.1	1.455	0.693
Simptomi atopijskog dermatitisa ikada	91.1	92.0	7.9	5.8	0	1.4	1.0	0.8	2.066	0.559
Simptomi atopijskog dermatitisa tijekom zadnjih 12 mjeseci	89.8	92.1	8.5	5.9	0	1.3	1.7	0.7	1.940	0.585

viii) Vakcinacija

U Tablici 21 je prikazana povezanost vakcinacije i simptoma atopijskih bolesti. U djece koja su procijepljena za hepatitis virus B nađen je statistički značajno niži rizik za razvoj simptoma atopijskog dermatitisa ikada (OR: 0.59, 95% CI: 0.37 - 0.96, $\chi^2 = 4.682$, $P = 0.030$) i u zadnjih 12 mjeseci (OR: 0.52, 95% CI: 0.28 - 0.97, $\chi^2 = 4.385$, $P = 0.036$). U navedenoj tablici nisu prikazani podaci za BCG i DiTePer vakcinaciju, s obzirom da su sva djeca procijepljena za navedena cjepiva.

Tablica 21. Procijepljenost i simptomi atopijskih bolesti

Cijepljenje Simptomi atopijskih bolesti	DiTe				MoPaRu				HBV			
	X ²	P	OR	95% CI	X ²	P	OR	95% CI	X ²	P	OR	95% CI
Simptomi ukupno	0.000	1.000	1.00	0.35 - 2.89	0.113	0.737	0.80	0.21 - 3.00	0.874	0.350	1.17	0.84 - 1.64
Piskanje ikada	0.437	0.509	1.48	0.46 - 4.78	0.217	0.641	0.73	0.19 - 2.75	0.162	0.687	0.93	0.66 - 1.32
Piskanje u zadnjih 12 mjeseci	0.055	0.815	0.64	0.20 - 2.06	1.220	0.269	0.46	0.11 - 1.88	0.002	0.960	0.99	0.65 - 1.51
Simptomi alergijskog rinitisa ikada	0.008	0.927	0.95	0.33 - 2.78	0.029	0.865	0.89	0.24 - 3.35	1.287	0.257	1.22	0.87 - 1.70
Simptomi alergijskog rinitisa u zadnjih 12 mjeseci	0.033	0.856	0.91	0.31 - 2.64	0.059	0.808	0.85	0.23 - 3.19	2.489	0.115	1.31	0.94 - 1.84
Simptomi atopijskog dermatitisa ikada	0.216	0.642	0.74	0.20 - 2.69	0.190	0.663	0.70	0.14 - 3.44	4.682	0.030	0.59	0.37 - 0.96
Simptomi atopijskog dermatitisa tijekom zadnjih 12 mjeseci	0.117	0.732	1.54	0.20 - 11.91	0.017	0.897	0.87	0.11 - 7.08	4.385	0.036	0.52	0.28 - 0.97

U Tablici 22 prikazana je povezanost rezultata PPD testa i simptoma atopijskih bolesti. U djece s pozitivnim rezultatom PPD testa u 2. godini života nađena je statistički značajna manja učestalost simptoma atopijskog dermatitisa ikada ($\chi^2 = 7.503$, $P = 0.023$) i u zadnjih 12 mjeseci ($\chi^2 = 6.451$, $P = 0.040$). U djece sa simptomima atopijskih bolesti ukupno ($\chi^2 = 14.200$, $P = 0.001$) nađen je statistički značajno manje pozitivnih rezultata PPD testa u 7. godini života. Rezultati su također značajni za simptome piskanja u prsima ikada ($\chi^2 = 8.930$, $P = 0.012$) i u zadnjih 12 mjeseci ($\chi^2 = 16.258$, $P < 0.001$), simptome alergijskog rinitisa ikada ($\chi^2 = 12.777$, $P = 0.002$) i u zadnjih 12 mjeseci ($\chi^2 = 14.014$, $P = 0.001$) te simptome atopijskog dermatitisa ikada ($\chi^2 = 9.869$, $P = 0.007$).

Tablica 22. Rezultati PPD testa u 2. i 7. godini života i simptomi atopijskih bolesti

	PPD 2. godina							X ²	P
	Negativan		Pozitivan		Nije rađen				
	Bolesni (%)	Zdravi (%)	Bolesni (%)	Zdravi (%)	Bolesni (%)	Zdravi (%)			
Simptomi ukupno	52.0	54.7	19.3	22.0	28.7	23.3	2.357	0.308	
Piskanje ikada	51.4	54.5	22.1	19.8	26.6	25.7	0.641	0.726	
Piskanje u zadnjih 12 mjeseci	50.9	53.9	21.9	20.4	27.2	25.7	0.345	0.842	
Simptomi alergijskog rinitisa ikada	52.4	54.0	20.0	21.1	27.6	24.9	0.584	0.747	
Simptomi alergijskog rinitisa u zadnjih 12 mjeseci	51.9	54.3	20.2	21.0	28.0	24.6	0.836	0.658	
Simptomi atopijskog dermatitisa ikada	62.4	51.5	10.9	22.6	26.7	25.9	7.503	0.023	
Simptomi atopijskog dermatitisa tijekom zadnjih 12 mjeseci	67.8	51.8	10.2	21.8	22.0	26.4	6.451	0.040	
	PPD 7. godina							X ²	P
	Negativan		Pozitivan		Nije rađen				
	Bolesni (%)	Zdravi (%)	Bolesni (%)	Zdravi (%)	Bolesni (%)	Zdravi (%)			
Simptomi ukupno	57.3	64.3	28.7	30.7	14.0	5.0	14.200	0.001	
Piskanje ikada	59.9	61.4	26.1	31.7	14.0	6.9	8.930	0.012	
Piskanje u zadnjih 12 mjeseci	57.0	61.7	23.7	31.1	19.3	7.2	16.258	< 0.001	
Simptomi alergijskog rinitisa ikada	55.6	64.6	30.0	29.4	14.4	6.0	12.777	0.002	
Simptomi alergijskog rinitisa u zadnjih 12 mjeseci	55.6	64.4	29.6	29.7	14.8	5.9	14.014	0.001	
Simptomi atopijskog dermatitisa ikada	56.4	61.7	25.7	30.5	17.8	7.8	9.869	0.007	
Simptomi atopijskog dermatitisa tijekom zadnjih 12 mjeseci	57.6	61.2	25.4	30.1	16.9	8.7	4.330	0.115	

ix) Boravak u kolektivu

Povezanost boravka u kolektivu (jaslice i vrtić) i atopijskih bolesti prikazana je u *Tablici 23*. Nije nađena statistički značajna razlika između djece koja su pohađala kolektiv i koja nisu u odnosu na učestalost simptoma atopijskih bolesti ukupno. Gledajući pojedinačno prema simptomima, djeca sa simptomima piskanja u prsima i simptomima rinitisa ikada i u zadnjih 12 mjeseci su češće pohađala jaslice, a razlika je marginalno značajna jedino za simptome piskanja u prsima ikada ($\chi^2 = 3.627$, $P = 0.057$).

Tablica 23. Boravak u kolektivu i simptomi atopijskih bolesti kod djece sa i bez simptoma atopijskih bolesti.

	Boravak u jaslicama				Boravak u vrtiću			
	Bolesni (%)	Zdravi (%)	χ^2	P	Bolesni (%)	Zdravi (%)	χ^2	P
Simptomi atopijskih bolesti ukupno	21.7	19.7	0.366	0.545	31.3	33	0.191	0.662
Simptomi piskanja u prsima ikada	24.8	18.3	3.627	0.057	70.3	66.4	0.959	0.327
Simptomi piskanja u prsima u zadnjih 12 mjeseci	22.8	20.2	0.393	0.531	71.1	67.1	0.668	0.414
Simptomi alergijskog rinitisa ikada	22.4	19.4	0.785	0.376	70.0	66.3	0.922	0.337
Simptomi alergijskog rinitisa u zadnjih 12 mjeseci	22.6	19.3	0.964	0.326	70.0	66.4	0.846	0.358
Simptomi atopijskog dermatitisa ikada	19.8	20.8	0.055	0.814	71.3	67.1	0.664	0.415
Simptomi atopijskog dermatitisa u zadnjih 12 mjeseci	16.9	21.1	0.552	0.458	71.2	67.5	0.337	0.561

x) Broj članova kućanstva

Povezanost više članova kućanstva (braće i sestara) i atopijskih bolesti prikazana je u *Tablici 24*. Djeca koja imaju braću i/ili sestre imaju nešto učestalije simptome atopijskih bolesti, ali ta razlika nije značajna.

Tablica 24. Povezanost više članova kućanstva (braća/sestre) sa simptomima atopijskih bolesti.

	Braća/sestre			
	Bolesni (%)	Zdravi (%)	X ²	P
Simptomi atopijskih bolesti ukupno	92	90.7	0,337	0,562
Simptomi piskanja u prsima ikada	92.8	90.5	0,948	0,330
Simptomi piskanja u prsima u zadnjih 12 mjeseci	94.7	90.5	2,060	0,151
Simptomi alergijskog rinitisa ikada	92.8	90.3	1,165	0,280
Simptomi alergijskog rinitisa u zadnjih 12 mjeseci	93	90.2	1,440	0,230
Simptomi atopijskog dermatitisa ikada	93.1	91	0,462	0,497
Simptomi atopijskog dermatitisa u zadnjih 12 mjeseci	96.6	90.8	2,302	0,129

xi) Redoslijed poroda

Povezanost redoslijeda poroda i atopijskih bolesti prikazana je u *Tablici 25*. Nije nađena statistički značajna razlika u simptomima atopijskih bolesti prema redoslijedu poroda.

Tablica 25. Povezanost redoslijeda poroda sa simptomima atopijskih bolesti.

	Redoslijed poroda					X ²	P
	Jedino dijete	Prvo dijete	Drugo dijete	Treće dijete	Četvrto dijete		
Simptomi atopijskih bolesti ukupno	0.3	41.3	40.3	13.3	4.7	4.593	0.332
Simptomi piskanja u prsima ikada	0.9	46.4	37.8	11.3	3.6	2.758	0.599
Simptomi piskanja u prsima u zadnjih 12 mjeseci	0.9	46.5	35.1	15.8	1.8	3.167	0.530
Simptomi alergijskog rinitisa ikada	0.8	47.6	38.4	11.6	1.6	6.763	0.149
Simptomi alergijskog rinitisa u zadnjih 12 mjeseci	0.4	48.1	38.3	11.5	1.6	6.089	0.193
Simptomi atopijskog dermatitisa ikada	1	47.5	33.7	13.9	4	2.166	0.705
Simptomi atopijskog dermatitisa u zadnjih 12 mjeseci	0	44.1	35.6	15.3	5.1	1.419	0.841

xii) Dojenje

Povezanost duljine dojenja i atopijskih bolesti prikazana je u *Tablici 26*. Promatrajući podatke prema duljini dojenja, vidljivo je da su djeca sa simptomima atopijskih bolesti kraće dojena, iako ta razlika nije statistički značajna.

Tablica 26. Povezanost duljine dojenja sa simptomima atopijskih bolesti.

	Postotak (%) djece sa simptomima atopijskih bolesti prema duljini dojenja					X ²	P
	Nije dojeno	< 3 mj.	4 - 6 mj.	7 - 12 mj.	> 12 mj.		
Simptomi atopijskih bolesti ukupno	11	38	23	50.5	12.3	1.378	0.848
Simptomi piskanja u prsima ikada	10.4	40.5	23.9	15.3	9.9	0.571	0.966
Simptomi piskanja u prsima u zadnjih 12 mjeseci	9.6	44.7	21.1	14.9	9.6	1.805	0.772
Simptomi alergijskog rinitisa ikada	10	41.2	24.8	15.2	8.8	2.777	0.596
Simptomi alergijskog rinitisa u zadnjih 12 mjeseci	10.3	41.6	23.9	15.2	9.1	2.021	0.732
Simptomi atopijskog dermatitisa ikada	11.9	43.6	18.8	14.9	10.9	1.891	0.756
Simptomi atopijskog dermatitisa u zadnjih 12 mjeseci	16.9	44.1	11.9	16.9	10.2	6.694	0.153

xiii) Senzibilizacija na inhalacijske alergene

Senzibilizacija na inhalacijske alergene je prikazana u *Tablicama 27 i 28*. Prema rezultatima, djeca sa simptomima atopijskih bolesti su statistički značajno više senzibilizirana na većinu inhalacijskih alergena od djece bez simptoma atopijskih bolesti. Za rezultate molimo vidjeti navedene tablice.

Tablica 27. Povezanost pozitivnog skin prick testa na inhalacijske alergena kod djece sa simptomima atopijskih bolesti ikada.

	Piskanje ikada				Simptomi alergijskog rinitisa ikada				Simptomi atopijskog dermatitisa ikada			
	bolesni	zdravi	X ²	P	bolesni	zdravi	X ²	P	bolesni	zdravi	X ²	P
D. pteronyssinus	82	31	145.681	<0.001	87.6	22.9	244.515	<0.001	80.2	43.7	44.789	< 0.001
D. farinae	77	24.6	155.995	<0.001	82.8	16.3	261.846	<0.001	73.3	38.1	42.218	< 0.001
Epitel mačke	25.2	8.7	30.123	<0.001	29.2	4.6	70.021	<0.001	34.7	10.8	37.764	< 0.001
Epitel psa	12.6	4.5	13.277	0.001	14.4	2.6	29.412	<0.001	16.8	5.6	15.244	< 0.001
Mješavina stabala	17.1	6.6	16.419	<0.001	20	3.7	41.158	<0.001	22.8	8.0	19.463	< 0.001
Mješavina trava	35.1	12.7	42.439	<0.001	40	7.4	93.258	<0.001	43.6	16.4	37.271	< 0.001
Ambrosia trifida	51.4	14.3	95.312	<0.001	53.6	9.7	139.320	<0.001	54.5	22.6	42.161	< 0.001
Alternaria tenuis	8.1	3.4	6.222	0.013	7.2	3.7	3.616	0.057	7.9	4.6	1.880	0.170
Cladosporium herbarum	2.7	1.1	2.308	0.129	3.2	0.6	6.148	0.013	4	1.2	3.899	0.048
Žohar	11.3	6.1	5.092	0.024	14	3.7	20.963	<0.001	9.9	7.6	0.596	0.440

Tablica 28. Povezanost pozitivnog skin prick testa na inhalacijske alergena kod djece sa simptomima atopijskih bolesti u zadnjih 12 mjeseci.

	Piskanje u zadnjih 12 mjeseci				Simptomi alergijskog rinitisa zadnjih 12 mjeseci				Simptomi atopijskog dermatitisa zadnjih 12 mjeseci			
	bolesni	zdravi	X ²	P	bolesni	zdravi	X ²	P	bolesni	zdravi	X ²	P
D. pteronyssinus	93.9	39.5	109.121	<0.001	87.2	24.4	228.662	<0.001	71.2	47.5	11.934	0.001
D. farinae	90.4	33.1	122.714	<0.001	82.3	17.9	243.192	<0.001	66.1	41.6	12.972	< 0.001
Epitel mačke	30.7	11.1	28.053	<0.001	28	5.9	55.904	<0.001	32.2	12.9	15.628	< 0.001
Epitel psa	15.8	5.6	13.940	<0.001	14.4	2.8	28.054	<0.001	10.2	7.2	0.672	0.412
Mješavina stabala	19.3	8.4	11.593	0.001	20.1	3.9	40.592	<0.001	23.7	9.1	12.185	< 0.001
Mješavina trava	41.2	16.3	34.712	<0.001	39.5	8.4	84.309	<0.001	40.7	18.9	15.273	< 0.001
Ambrosia trifida	58.8	20.8	66.106	<0.001	53.5	10.6	131.707	<0.001	37.3	27	2.800	0.094
Alternaria tenuis	8.8	4.3	3.734	0.053	7.4	3.6	4.185	0.041	10.2	4.6	3.342	0.068
Cladosporium herbarum	3.5	1.2	2.914	0.088	3.3	0.6	6.584	0.010	6.8	1.1	10.438	0.001
Žohar	12.3	7	3.504	0.061	13.6	4.2	17.279	<0.001	10.2	7.8	0.418	0.518

xiv) Multivarijantna analiza rizičnih čimbenika za piskanje u prsima u zadnjih 12 mjeseci

Rezultati multivarijantne analize rizičnih čimbenika za piskanje u prsima u zadnjih 12 mjeseci su prikazani u *Tablici 29*. Analizirani su rizični čimbenici koji su pokazali statistički značajnu povezanost s piskanjem u prsima u zadnjih 12 mjeseci u univarijantnoj analizi. Marginalno su značajni čimbenici rizika udruženi s piskanjem u prsima pozitivna obiteljska anamneza (OR 1.61, 95% CI: 0.96 - 2.72, $P = 0.072$) i izloženost svinjama od 2. - 7. godine života (OR: 0.56, 95% CI: 0.30 - 1.03, $P = 0.062$). Ostali rizični čimbenici nisu se pokazali statistički značajnima u multivarijantnoj analizi.

Tablica 29. Multivarijantna analiza rizičnih čimbenika za piskanje u prsima u zadnjih 12 mjeseci.

* Broj (postotak) djece sa simptomima/bez simptoma piskanja u prsima u zadnjih 12 mjeseci ovisno o rizičnom čimbeniku.

	N (%)*	OR	95% CI	P
Pozitivna obiteljska anamneza	76 (66.7)/234 (48.1)	1.61	0.96 - 2.72	0.072
- majka	24 (21.1)/59 (12.1)	1.31	0.72 - 2.37	0.371
- braća/sestre	29 (25.4)/73 (15)	1.48	0.83 - 2.61	0.180
- djed/baka po ocu				
- djed/baka po majci				
Pasivno pušenje				
-1. godina života	37 (32.4)/134 (27.6)	0.93	0.44 - 1.96	0.849
-2. -7. godina života	44 (38.6)/156 (32.1)	1.58	0.76 - 3.27	0.216
Izloženost svinjama od 2. do 7. godine života	10 (8.8)/95 (19.6)	0.56	0.30 - 1.03	0.062
Spavanje na jastuku od perja	44 (38.6)/245 (50.4)	0.76	0.49 - 1.18	0.214
Spavanje na madracu starijem od 3 godine				
- 2. - 7. godina života	29 (25.4)/175 (36)	0.75	0.45 - 1.26	0.272
- > 7. godine života	41 (36)/224 (46.1)	0.78	0.49 - 1.22	0.279
Pozitivan PPD test u 7. godini života	27 (23.7)/151 (31.1)	1.29	0.95 - 1.75	0.098

xv) Multivarijantna analiza rizičnih čimbenika za simptome alergijskog rinitisa u zadnjih 12 mjeseci

Rezultati multivarijantne analize rizičnih čimbenika za simptome alergijskog rinitisa u zadnjih 12 mjeseci su prikazani u *Tablici 30*. Analizirani su rizični čimbenici koji su pokazali statistički značajnu povezanost sa simptomima alergijskog rinitisa u zadnjih 12 mjeseci u univarijantnoj analizi. Statistički značajni čimbenici rizika udruženi sa simptomima alergijskog rinitisa u zadnjih 12 mjeseci su pozitivna anamneza u majke (OR 3.11, 95% CI: 1.06 - 9.18, $P = 0.039$) i pozitivan rezultat PPD testa u 7. godini života (OR 1.70, 95% CI: 1.06 - 2.74, $P = 0.029$). Ostali rizični čimbenici nisu se pokazali statistički značajnima u multivarijantnoj analizi, osim marginalno značajne povezanosti sa spavanjem na madracu starijem od 3 godine u dojenačkoj dobi (OR 2.12, 95% CI: 0.96 - 4.68, $P = 0.063$).

Tablica 30. Multivarijantna analiza rizičnih čimbenika za simptome alergijskog rinitisa u zadnjih 12 mjeseci.

* Broj (postotak) djece sa simptomima/bez simptoma alergijskog rinitisa u zadnjih 12 mjeseci ovisno o rizičnom čimbeniku. **Kategorije: nijednom, 1 - 2x, 3 - 5x, 6 - 9x, >10x. *** Kategorije: 38 °C, 38.5 °C, 39.5 °C

	N (%)*	OR	95% CI	P
Pozitivna obiteljska anamneza	152 (62.6)/158 (44.3)	0.81	0.36 - 1.79	0.595
- majka	46 (18.9)/37 (10.4)	3.11	1.06 - 9.18	0.039
- otac	39 (16)/33 (9.2)	0.97	0.37 - 2.55	0.951
- djed/baka po ocu	28 (11.5)/22 (6.2)	2.17	0.73 - 6.40	0.161
Broj respiratornih infekcija u 1. godini života **	224 (92.2)/308 (86.3)	1.51	0.83 - 2.72	0.173
Upotreba antibiotika u 1. godini života**	218 (89.7)/310 (86.8)	0.85	0.49 - 1.46	0.555
Upotreba paracetamola ***	163 (67.1)/180 (50.4) 79 (32.5)/173 (48.5) 1 (0.4)/4 (1.1)	0.70	0.38 - 1.28	0.243
Izloženost kućnim ljubimcima				
- pas u kući > 7. godine	22 (9)/58 (16.2)	0.73	0.29 - 1.84	0.503
- pas vani u 1. godini života	21 (8.6)/56 (15.7)	1.34	0.64 - 2.82	0.438
- mačka vani u 1. godini života	18 (7.4)/51 (14.3)	0.80	0.29 - 2.17	0.653
- mačka vani 2. - 7. godine života	101 (41.6)/183 (51.3)	0.63	0.34 - 1.14	0.124
Izloženost domaćim životinjama				
- svinje od 2. do 7. godine života	29 (12)/76 (21.2)	1.05	0.48 - 2.30	0.907
- krave od 2. do 7. godine života	7 (2.9)/25 (7)	2.28	0.59 - 8.80	0.229
Spavanje na jastuku od perja iznad 7. godine života	26 (10.7)/85 (23.8)	0.78	0.43 - 1.40	0.405
Spavanje na madracu starijem od 3 godine				
- u 1. godini života	51 (21)/51 (14.3)	2.12	0.96 - 4.68	0.063
- > 7. godine života	85 (35)/180 (50.4)	0.96	0.51 - 1.83	0.906
Tepisoni iznad 7. godine života	95 (39.1)/180 (50.4)	0.93	0.67 - 1.29	0.676
Vrsta grijanja:				
- plin u 1. godini života	16 (6.6)/45 (12.6)	1.14	0.36 - 3.58	0.828
- plin od 2. do 7. godine života	14 (5.7)/47 (13.1)	0.75	0.22 - 2.56	0.642
Pozitivan PPD test u 7. godini života	72 (29.6)/106 (29.7)	1.70	1.05 - 2.74	0.029

xvi) Multivarijantna analiza rizičnih čimbenika za simptome atopijskog dermatitisa u zadnjih 12 mjeseci

Rezultati multivarijantne analize rizičnih čimbenika za simptome atopijskog dermatitisa u zadnjih 12 mjeseci su prikazani u *Tablici 31*. Analizirani su rizični čimbenici koji su pokazali statistički značajnu povezanost sa simptomima atopijskog dermatitisa u zadnjih 12 mjeseci u univarijantnoj analizi. Statistički značajni čimbenici rizika udruženi sa simptomima atopijskog dermatitisa u zadnjih 12 mjeseci su pozitivna obiteljska anamneza (OR 5.35, 95% CI: 1.72 - 16.67, $P = 0.004$) i upotreba paracetamola pri nižim vrijednostima povišene tjelesne temperature (OR 0.35, 95% CI: 0.15 - 0.80, $P=0.013$). Ostali rizični čimbenici nisu se pokazali statistički značajnima u multivarijantnoj analizi, osim marginalno značajne povezanosti s vakcinacijom za hepatitis B (OR 0.48, 95% CI: 0.20 - 1.13, $P = 0.092$).

Tablica 31. Multivarijantna analiza rizičnih čimbenika za simptome atopijskog dermatitisa u zadnjih 12 mjeseci.

* Broj (postotak) djece sa simptomima/bez simptoma atopijskog dermatitisa u zadnjih 12 mjeseci ovisno o rizičnom čimbeniku.

** Kategorije: 38 °C, 38.5 °C, 39.5 °C

	N (%)*	OR	95% CI	P
Pozitivna obiteljska anamneza	48 (81.4)/262 (48.4)	5.35	1.72 - 16.67	0.004
- majka	14 (23.7)/69 (12.8)	0.86	0.31 - 2.38	0.767
- djed/baka po majci	14 (23.7)/51 (9.4)	2.16	0.85 - 5.50	0.105
- djed/baka po ocu	9 (15.3)/41 (7.6)	0.84	0.27 - 2.67	0.780
Upotreba paracetamola **	43 (72.9)/300 (55.5)	0.35	0.15 - 0.80	0.013
	16 (27.1)/236 (43.6)			
	0 (0)/5 (0.9)			
Izloženost svinjama iznad 7. godine života	6 (10.2)/88 (16.2)	0.84	0.20 - 3.51	0.806
Tepioni iznad 7. godine života	19 (32.2)/256 (47.3)	0.78	0.52 - 1.16	0.223
Pozitivan PPD test u 2. godini života	6 (10.2)/118 (21.8)	0.78	0.49 - 1.23	0.281
Hepatitis virus B vakcinacija	14 (23.7)/203 (37.5)	0.48	0.20 - 1.13	0.092

xvii) Multivarijantna analiza rizičnih čimbenika za razvoj senzibilizacije

Rezultati multivarijantne analize rizičnih čimbenika za razvoj senzibilizacije su prikazani u *Tablici 32*. Analizirani su rizični čimbenici koji su pokazali statistički značajnu povezanost s razvojem senzibilizacije u univarijantnoj analizi. Statistički značajan čimbenik rizika za razvoj senzibilizacije je pozitivna anamneza u oca (OR 3.31, 95% *CI*: 1.35 - 8.11, $P = 0.009$). Ostali rizični čimbenici nisu se pokazali statistički značajnima u multivarijantnoj analizi.

Tablica 32. Multivarijantna analiza rizičnih čimbenika za razvoj senzibilizacije

* Broj (postotak) djece s pozitivnim / negativnim skin prick kožnim testom ovisno o rizičnom čimbeniku.

	N (%)*	OR	95% CI	P
Pozitivna obiteljska anamneza	206 (59.2)/104 (41.3)	1.47	0.80 - 2.73	0.211
- majka	62 (17.8)/21 (8.3)	1.44	0.61 - 3.36	0.400
- otac	52 (14.9)/20 (7.9)	3.31	1.35 - 8.11	0.009
- braća/sestre	68 (19.5)/34 (13.5)	1.07	0.53 - 2.19	0.845
Broj respiratornih infekcija u 1. godini života	316 (90.8)/216 (85.7)	1.23	0.45 - 3.32	0.687
**				
Upotreba antibiotika				
- u 1. godini života**	312 (89.7)/216 (85.7)	0.99	0.38 - 2.58	0.989
- u 2. i 3. godini života**	338 (97.1)/241 (95.6)	1.13	0.75 - 1.69	0.559
Upotreba paracetamola ***	226 (64.9)/117 (46.4)	0.78	0.49 - 1.24	0.301
	120 (34.5)/132 (52.4)			
	2 (0.6)/3 (1.2)			
Izloženost kućnim ljubimcima				
- mačka u kući u 1. godini života	20 (5.7)/31 (12.3)	0.81	0.39 - 1.68	0.563
- mačka u kući > 7. godine života	57 (16.4)/62 (24.6)	0.94	0.48 - 1.84	0.852
- pas u kući od 2.do7. godine života	31 (8.9)/39 (15.5)	1.22	0.66 - 2.25	0.524
- pas u kući > 7. godine života	33 (9.4)/47 (18.7)	0.90	0.42 - 1.96	0.797
- pas vani u 1. godini života	35 (10.1)/42 (16.6)	0.84	0.27 - 2.58	0.758
- mačka vani u 1. godini života	31 (8.9)/38 (15.1)	0.92	0.20 - 4.30	0.918
- mačka vani 2.-7. godine života	154 (44.3)/130 (51.6)	1.00	0.11 - 9.58	0.997
Izloženost domaćim životinjama				
- svinje u 1. godini života	0 (0)/7(2.8)	1.45	0.07 - 29.23	0.807
- svinje od 2. do 7. godine života	51 (14.7)/54 (21.4)	1.47	0.63 - 3.44	0.367
- svinje > 7. godine života	47 (13.5)/47 (18.7)	0.97	0.42 - 2.27	0.949
Spavanje na jastuku od perja > 7. godine života	43 (12.3)/68 (17)	0.85	0.58 - 1.25	0.407
Spavanje na madracu starijem od 3 godine > 7. godine života	130 (37.4)/135 (53.6)	0.86	0.54 - 1.38	0.539
Tepisoni iznad 7. godine života	140 (40.3)/135 (53.6)	0.88	0.68 - 1.15	0.362
Vrsta grijanja:				
- plin u 1. godini života	33 (9.5)/28 (11.1)	1.17	0.46 - 2.94	0.739
- plin od 2. do 7. godine života	30 (8.6)/31 (12.3)	0.79	0.30 - 2.06	0.630
Pozitivan PPD test u 7. godini života	104 (29.9)/74 (29.4)	1.36	0.93 - 1.99	0.112
MoPaRu vakcinacija	340 (97.7)/251 (99.6)	1.30	0.20 - 8.66	0.785

Kategorije: nijednom, 1 - 2x, 3 - 5x, 6 - 9x, > 10x. * Kategorije: 38 °C, 38.5 °C, 39.5 °C

5. RASPRAVA

Temeljni cilj ovog istraživanja je bio odrediti prevalenciju simptoma atopijskih bolesti te ocijeniti povezanost atopije u obitelji i učinak faktora okoliša radi ocjene rizika za razvoj istih.

Podaci o prevalenciji simptoma atopijskih bolesti bitni su iz više razloga. Ukoliko postoje razlike prevalencije između različitih populacija, moguće je pokušati utvrditi rizične čimbenike koji utječu na razvoj atopijskih bolesti, a ponavljanjem studije u određenoj populaciji nakon nekog vremena opisuje se trend bolesti određenog područja. Za točnu procjenu prevalencije simptoma atopijskih bolesti diljem svijeta kao i za procjenu njihovog trenda glede prevalencije, potrebno je koristiti standardiziranu metodologiju kako bi rezultati bili usporedivi.

Ovo istraživanje je provedeno u dvije faze, koristeći standardiziranu ISAAC metodologiju koja je ranije objašnjena.

Prema dobivenim rezultatima prve faze istraživanja, prevalencija simptoma astme na području Međimurske županije je II. stupnja (6.92%). Uspoređujući rezultate s rezultatima drugih studija provedenih u Hrvatskoj, nađena je statistički značajna razlika za simptome astme prema Primorsko-goranskoj županiji (6.92% : 9.7%; OR, 0.69; 95% CI, 0.56 - 0.86; $P = 0.001$) (30). U svijetu je najviša prevalencija utvrđena u razvijenim zemljama svijeta (UK, Australija, SAD), dok se najniže stope prevalencije bilježe u slabije razvijenim zemljama svijeta (Indija, Etiopija, Indonezija, Kina) (18,44).

Prevalencija ranije dijagnosticirane astme (7.53%) je nešto viša od prevalencije simptoma piskanja unatrag 12 mjeseci (6.92%). Prema podacima u svijetu viša prevalencija ranije dijagnosticirane astme od prevalencije piskanja unatrag 12 mjeseci je nađena u UK, Australiji i Novom Zelandu, dok je u većini ostalih zemalja svijeta nađen obrnut rezultat (18). Višu prevalenciju ranije dijagnosticirane astme u zemljama svijeta s visokom prevalencijom simptoma piskanja u zadnjih 12 mjeseci vjerojatno možemo objasniti ranijim prepoznavanjem i postavljanjem dijagnoze astme.

Prevalencija piskanja u prsima vezano uz fizičku aktivnost u zadnjih 12 mjeseci se u dosadašnjim studijama pokazala različitom od prevalencije piskanja u prsima u zadnjih 12 mjeseci (18). U našoj studiji je učestalost astme izazvane naporom bila niža od

piskanja u prsima (4.76% : 6.92%) što možemo objasniti boljom kontrolom astme (nedostatak simptoma astme u naporu) ili podcjenjivanjem simptoma od strane roditelja. Prevalencija simptoma alergijskog rinitisa na području Međimurske županije je II. stupnja, dok je u ostalim studijama provedenim u Hrvatskoj višeg stupnja (>10%), sa statistički značajnom razlikom u odnosu na Primorsko-goransku županiju (6.92% : 16.9%; OR, 0.45; 95% CI, 0.38 - 0.54; $P < 0.001$), Požeško-slavonsku županiju (6.92% : 13.61%; OR, 0.58; 95% CI, 0.44 - 0.76; $P < 0.001$) i Grad Zagreb (6.92% : 12.13%; OR, 0.66; 95% CI, 0.53 - 0.83; $P < 0.001$). (29, 30, 32). Centri s visokom prevalencijom simptoma alergijskog rinitisa su razbacani diljem svijeta (Nigerija, Paragvaj, Hong Kong, UK, Australija, Novi Zeland, USA, Brazil), dok se centri s niskom prevalencijom podudaraju s centrima s niskom prevalencijom astme (Indija, Indonezija, Latvija) (37, 43). Centre u kojima se visoka prevalencija simptoma alergijskog rinitisa podudara s visokom prevalencijom simptoma astme (UK, Australija, Novi Zeland, SAD) možemo objasniti koekspresijom obje bolesti u visokom postotku u djece. Naime, u bolesnika s alergijskom astmom u oko 80% slučajeva se utvrdi i alergijski rinitis (187). Visoku prevalenciju simptoma alergijskog rinitisa u centrima s niskom prevalencijom simptoma astme (Nigerija) možemo objasniti ili različitim rizičnim čimbenicima koji dovode do razvoja bolesti ili pak različitim periodima latencije i trenda kretanja atopijskih bolesti (36).

Rezultati naše studije, zajedno s rezultatima ostalih studija provedenih u Hrvatskoj, pokazuju da je prevalencija atopijskog dermatitisa također II. stupnja (29, 30, 32, 33). Statistički značajno niže vrijednosti su bile u odnosu na Grad Zagreb (5.76% : 7.08%; OR, 0.72; 95% CI, 0.55 - 0.94; $P = 0.018$) i Brodsko-posavsku županiju (5.76% : 10.0%; OR, 0.59; 95% CI, 0.44 - 0.68; $P < 0.001$). Rezultati prevalencije atopijskog dermatitisa diljem svijeta također pokazuju da su centri s visokom prevalencijom razbacani diljem svijeta, dok se centri s niskom prevalencijom podudaraju s centrima s niskom prevalencijom astme. Neki od centara s visokom prevalencijom atopijskog dermatitisa se podudaraju s centrima s visokom prevalencijom astme (UK, Australija, Novi Zeland, Japan), dok se drugi ne podudaraju (Finska, Švedska, Etiopija, Kenija, Nigerija) (38). U prvu skupinu zemalja s visokom prevalencijom atopijskog dermatitisa pripadaju visokorazvijene zemlje, u kojima prevalencija svih alergijskih bolesti pokazuje stalni trend porasta. U drugu skupinu zemalja s visokom prevalencijom

simptoma atopijskog dermatitisa pripadaju zemlje Afrike, što bi mogli objasniti drugim bolestima kože u dječjoj dobi koje se očituju osipom i svrbežom, a koje uzrokuju paraziti.

Prema spolu nađena je statistički značajno veća učestalost simptoma atopijskih bolesti ikada u dječaka (OR, 1.27, 95% CI, 1.07 - 1.49; $P < 0.001$). Promatrajući pojedine simptome atopijskih bolesti zasebno, koji su prisutni unatrag 12 mjeseci, dječaci su imali učestalije simptome astme (OR, 1.31; 95% CI, 0.99 - 1.74; $P = 0.054$) i alergijskog rinitisa (OR, 1.46; 95% CI, 1.13 - 1.89; $P = 0.004$), dok za simptome atopijskog dermatitisa nije nađena razlika među spolovima. Rezultati su u skladu s rezultatima većine drugih studija provedenih u svijetu (18, 22, 188). Prevalencija simptoma astme je u mlađoj dobnoj skupini viša u dječaka diljem zemalja svijeta, dok s porastom dobi dolazi do učestalije prevalencije simptoma u ženskog spola (18, 22, 188). U studiji provedenoj u Koreji 2011. godine u gotovo 67300 djece, dobiveni rezultati također pokazuju navedenu razliku prevalencije atopijskih bolesti između dječaka i djevojčica. Dječaci su imali češće simptome astme, alergijskog rinitisa, dok je atopijski dermatitis učestaliji u djevojčica (188). Razlozi ove razlike među spolovima za sada nisu dobro poznati (10), iako postoji hipoteza da je razlika uvjetovana spolnim hormonima (188).

Zaključno, rezultati prve faze studije pokazuju da je Međimurska županija područje s umjerenim stupnjem prevalencije simptoma alergijskih bolesti u djece mlađe školske dobi. Uspoređujući s rezultatima drugih studija provedenih u Hrvatskoj, prevalencije simptoma astme i atopijskog dermatitisa su, iako većinom nižih vrijednosti, istog stupnja, dok je prevalencija simptoma alergijskog rinitisa nižeg stupnja. Međimurska županija je pretežno ruralno područje, gdje $> 70\%$ stanovništva živi na selu, što bi moglo utjecati na rezultate studije.

Po završetku prve faze, provedena je druga faza studije u kojoj su ispitivani rizični čimbenici koji bi mogli utjecati na pojavu i razvoj atopijskih bolesti. Od mogućih rizičnih čimbenika ispitivani su: pozitivna obiteljska anamneza u vidu atopijskih bolesti (članovi izravne loze), izloženost kućnim ljubimcima (pas, mačka, hrčak, ptica), izloženost domaćim životinjama (perad, svinje, krave, konji, kunići), procijenjena izloženost inhalacijskim alergenima i iritansima u kućanstvu (spavanje na jastuku od

perja, spavanje na madracu starijem od 3 godine, posjedovanje tepisona, vrsta grijanja kućanstva), izloženost duhanskom dimu, učestalost respiratornih infekcija u prvoj godini života, upotreba paracetamola u prvoj godini života, upotreba antibiotika u trudnoći, prvoj, te drugoj i trećoj godini života, infestacija parazitima, vakcinacija (BCG, DiTePer, DiTe, MoPaRu, hepatitis B) i rezultati PPD testa (2. i 7. godina života), boravak u kolektivu, broj članova kućanstva, redoslijed poroda i dojenje te senzibilizacija na inhalacijske alergene. Dobiveni podaci upitnikom o učestalosti respiratornih infekcija u prvoj godini života, povišene tjelesne temperature ($> 38,5^{\circ}\text{C}$), učestalosti primjene paracetamola i antibiotika i infestaciji parazitima su provjereni uvidom u medicinsku dokumentaciju, dok su podaci o vakcinaciji i rezultatima PPD testa prikupljeni uvidom u medicinsku dokumentaciju. U ispitivanje je bilo uključeno 300 djece sa simptomima atopijskih bolesti (astme, alergijskog rinitisa, atopijskog dermatitisa), te 300 djece bez simptoma atopijskih bolesti kao kontrolna skupina.

Rezultati naše studije pokazuju da pozitivna obiteljska anamneza glede atopijskih bolesti povećava rizik razvoja atopijskih bolesti za 167% (OR: 2.67, 95% CI: 1.92 - 3.71, $P < 0.001$). Razlika je statistički značajna ako se promatraju pojedini članovi obitelji zasebno (otac, majka, braće/sestre, djed/baka) ili pojedine atopijske bolesti zasebno (alergijska astma, alergijski rinitis, atopijski dermatitis). To samo potvrđuje već ranije objavljene podatke drugih studija (33, 74, 111), no dodatno je potrebno identificirati druge rizične čimbenike koji imaju važnu ulogu u nastanku alergijskih bolesti zbog mogućnosti prevencije, osobito u djece s pozitivnom obiteljskom anamnezom, ali i u onih s negativnom obiteljskom anamnezom jer moguće preventivne aktivnosti mogu osim pozitivnog (preventivnog/protektivnog učinka) imati i negativne učinke te u određenoj populaciji dodatno povećati rizik za razvoj alergijskih bolesti (200).

Praćen je i utjecaj izloženosti kućnim ljubimcima na razvoj atopijskih bolesti. Dosadašnji literaturni podaci su glede toga kontradiktorni. Rezultati ove studije ukazuju na njihovu moguću protektivnu ulogu jer je u djece bez simptoma atopijskih bolesti utvrđena veća učestalost izloženosti kućnim ljubimcima. Razlika je bila statistički značajna za pse i mačke, dok za izloženost pticama i hrčcima nije utvrđena povezanost. U nekoliko studija je dokazano da je držanje psa za kućnog ljubimca povezano s višim razinama endotoksina u unutarnjem okolišu (189, 190), a koja je povezana s nižom

prevalencijom alergijskih bolesti i smanjenim rizikom senzibilizacije na okolišne alergene (112 - 114). U longitudinalnoj studiji provedenoj u SAD-u izloženost psu je bila povezana sa smanjenim rizikom piskanja u male djece, neovisno o razinama endotoksina u kućnoj prašini (191). Izloženost mačkama se smatra protektivnim čimbenikom zbog poticanja proizvodnje IgG (IgG4) antitijela bez razvoja senzibilizacije ili povećanog rizika za razvoj atopijski bolesti. Naveden imunološki odgovor na alergen mačke kod djece s negativnim kožnim testom i bez simptoma bolesti se naziva "modificiran Th2 imunološki odgovor", koji možemo smatrati razvojem tolerancije na navedeni alergen (192).

Osim protektivnog učinka izloženosti kućnim ljubimcima na razvoj atopijskih bolesti, dobivenu razliku možemo objasniti i povećanom svijesti roditelja o primarnoj prevenciji atopijskih bolesti, osobito u djece s pozitivnom obiteljskom anamnezom. Rezultati pokazuju da porastom dobi zdrava djeca imaju češće kućne ljubimce, što govori u prilog da se roditelji češće odlučuju na kućnog ljubimca u djeteta koje nije razvilo znakove atopijskih bolesti. U studiji provedenoj u Švedskoj gotovo četvrtina ispitanika je prijavila selektivno izbjegavanje kućnih ljubimaca, što je utjecalo na rezultate studije, povećavajući razinu dobivenog protektivnog učinka kontakta s kućnim ljubimcima (193). Stoga zaključak o protektivnom učinku kućnih ljubimaca na razvoj atopijskih bolesti u djece može biti uvjetovan određenom pristranošću prema držanju kućnih ljubimaca, a vezano uz karakteristike ispitanika i percepciju rizika.

Iako postoje radovi koji pokazuju negativnu povezanost izloženosti kućnih ljubimaca na pojavu senzibilizacije i simptoma alergijskih bolesti (89, 90), velik broj studija nalazi njihovu međusobnu pozitivnu povezanost, tj. češću pojavu senzibilizacije i simptoma alergijskih bolesti kod kontakta s kućnim ljubimcima, osobito u djece s pozitivnom obiteljskom anamnezom u vidu atopijskih bolesti (87). Izloženost kućnim ljubimcima u senzibiliziranih osoba na inhalacijske alergene kućnih ljubimaca dovodi do pogoršanja simptoma atopijskih bolesti. Stoga se eliminacija alergena kućnih ljubimaca ipak preporuča kao metoda prevencije atopijskih bolesti (183).

Što se tiče izloženosti domaćim životinjama (perad, svinje, krave, konji, kunići, ostalo), djeca bez simptoma atopijskih bolesti su češće bila u kontaktu sa svinjama i peradi. Nije nađena povezanost između pozitivne obiteljske anamneze i izloženosti domaćim životinjama, te je vidljiv manji utjecaj selektivnog izbjegavanja životinja, nego kod

kućnih ljubimaca, što značajno smanjuje mogućnost da je na rezultate koji ukazuju na protektivni učinak kontakta s domaćim životinjama na razvoj atopijskih bolesti utjecala određena razina pristranosti. Navedeni rezultati su potvrđeni brojnim ispitivanjima u ruralnim dijelovima Europe: u Švicarskoj (194, 195), Njemačkoj (116, 195), Austriji (195, 196), Francuskoj (197), Švedskoj (198) i dr. Rezultati su značajniji u studijama koje su uključivale objektivna mjerenja: *skin prick* test i mjerenje specifičnih IgE (196, 199). Smatra se da do protektivnog učinka dolazi zbog izloženosti visokim razinama mikroorganizama, tj. endotoksinima Gram-negativnih bakterija (113). Međutim, učinak izlaganja bakterijskim antigenima na pojavu i razvoj atopijskih bolesti može zapravo izazvati različite učinke, što su potvrdile genske studije (200 - 203). U ALEX (*Study of Allergy and Endotoxin*) i PARSIFAL (*Prevention of Allergy - Risk Factors for Sensitisation Related to Farming and Anthroposophic Lifestyle*) studijama učinjenom genotipizacijom svih TLR gena, dokazana je povezanost između TLR2 i TLR4 gena te utjecaja života na farmama na razvoj alergijskih bolesti (202, 203). Također je dokazano da određeni polimorfizmi CD14 gena djeluju protektivno na razvoj atopijskih bolesti u djece izložene domaćim životinjama, dok određeni polimorfizmi imaju suprotan učinak (202). Stoga utjecaj izloženosti bakterijskim endotoksinima može imati dvojak učinak, ovisno o genetskoj predispoziciji osobe.

Važnu ulogu u razvoju atopijskih bolesti, osobito astme i alergijskog rinitisa, zauzima i izloženost alergenima kućnih grinja tipa I (*Dermatophagoides pteronyssinus* i *Dermatophagoides farinae*) (83, 204). Alergeni grinja se nalaze u madracima, jastucima, posteljini, tepisonima, tapeciranom namještaju i slično, a njihova najveća koncentracija se nalazi u madracima (205). Ranijim studijama je dokazana linearna povezanost između razine ekspozicije grinjama te učestalosti senzibilizacije (83), te njihov utjecaj na razvoj simptoma astme (84). Da bismo procijenili utjecaj izloženosti alergena grinja na razvoj atopijskih bolesti u ovoj studiji smo ispitali spavanje na jastuku od perja, spavanje na madracu starijem od 3 godine i posjedovanje tepisona, što neizravno upućuje na povećanu ekspoziciju grinjama iz kućne prašine.

Dobiveni rezultati ukazuju da djeca bez simptoma atopijskih bolesti češće spavaju na jastuku od perja, češće spavaju na madracu starijem od 3 godine i posjeduju tepisone, a s porastom dobi navedena razlika postaje statistički značajna za simptome alergijske astme i alergijskog rinitisa. Ovakve rezultate možemo objasniti provođenjem mjera

primarne i sekundarne prevencije, koja se preporučuje roditeljima, kao i povećanim stupnjem svjesnosti posebno u rizičnim skupinama glede povezanosti atopijskih bolesti i izloženosti kućnim alergenima, i stoga potrebom za preveniranjem. Međutim ne može se isključiti i protektivni učinak spavanja na pernatim jastucima i madracima starijim od 3. godine. Duhme i sur. su u Njemačkoj proveli studiju temeljenu na ISAAC protokolu u kojoj dobiveni rezultati pokazuju da je spavanje na pernatoj posteljini negativno povezano sa simptomima astme, alergijskog rinitisa i atopijskog dermatitisa, tj. dokazan je protektivni učinak spavanja na pernatoj posteljini. Nakon što su uzeli u obzir provođenje mjera primarne prevencije u obiteljima s pozitivnom obiteljskom anamnezom, rezultati su još uvijek ukazivali na negativnu povezanost (206). S obzirom na naše rezultate te rezultate ranije navedene studije, negativnu povezanost spavanja na jastuku od perja, spavanja na madracu starijem od 3 godine i posjedovanje tepisona s atopijskim bolestima dijelom možemo objasniti prisutnošću endotoksina u kućnoj prašini, za koje se smatra da mogu djelovati protektivno na razvoj atopijskih bolesti (113).

Iako se izloženost grinjama povezuje i s razvojem simptoma atopijskog dermatitisa (16), u ovom ispitivanju nismo dobili statistički značajnu razliku za spavanje na jastuku od perja, spavanje na madracu starijem od 3 godine i posjedovanje tepisona između zdrave i bolesne skupine ispitanika. Rezultate naše studije u kojoj nismo dokazali pozitivnu povezanost atopijskih bolesti i moguće procijenjene povećane ekspozicije grinjama bi mogli objasniti značajnijim učinkom ostalih protektivnih čimbenika nad provokativnim čimbenikom, u ovom slučaju izloženosti grinjama. Također je moguće da je ispitivana populacija "genski" zaštićenija glede učinka grinja na pojavu atopijskih bolesti (200, 201).

Za procjenu učinka onečišćenja zraka, tj. izloženosti iritansima u kućnom mikrokolišu na pojavu atopijskih bolesti u djece ispitali smo vrstu grijanja kućanstava (grijanje na plin, drva ili ugljen) i izloženost duhanskom dimu. Djeca bez simptoma atopijskih bolesti češće se griju na plin, dok se grijanje na ugljen češće javlja u bolesnoj skupini ispitanika. Iako je razlika marginalno značajna, rezultat je očekivan jer se grijanjem na ugljen oslobađa sumpor dioksid (SO_2) koji je važan iritans dišnog sustava (74). Prema rezultatima, grijanje na drva je statistički značajno češće prisutno u zdrave djece iznad

7. godine života. Grijanje na drva je prisutno u manjem broju ispitanika mlađe životne dobi zdrave skupine, što govori u prilog provođenja mjera primarne prevencije.

Izgaranjem ugljena i drva, osim SO₂, dolazi i do oslobađanja ugljičnog monoksida (CO), dušik oksida (NO), dušik dioksida (NO₂) i sitnih čestica manjih od 2,5 µm (PM_{2,5}) koje su važan iritans dišnog sustava (207). Među produktima izgaranja važniju ulogu u razvoju astme i pojačanog alergijskog odgovora imaju visoke razine NO₂ i PM_{2,5} (79,81). Prema rezultatima objavljenih studija Allena i sur. (208) te Zelikoffa i sur. (209) grijanje na drva je povezano s povećanim rizikom za razvoj astme. S obzirom da grijanjem na drva dolazi do zagađenja zraka kućanstva produktima izgaranja koji su povezani s povećanim rizikom za razvoj astme, rezultati naše studije govore u prilog ranijem uvođenju mjera primarne prevencije.

Duhanski dim se smatra jednim od poznatih rizičnih čimbenika za razvoj atopijskih bolesti (66 - 67). Uspoređujući simptome atopijskih bolesti ukupno nije nađena statistička značajna razlika u djece koja su bila izložena pasivnom pušenju, tj. izloženost duhanskom dimu nije prema rezultatima ove studije povećavala rizik za pojavu atopijskih bolesti ukupno. Prema rezultatima ISAAC studije, temeljenim na analizi podataka iz 56 zemalja svijeta, nađena je pozitivna povezanost između pušenja majke i simptoma astme u djece. Povezanost pasivnog pušenja i simptoma alergijskog rinokonjunktivitisa i atopijskog dermatitisa nije potvrđena u većini centara (210).

Prema rezultatima naše (ove) studije, uspoređujući simptome atopijskih bolesti pojedinačno, djeca izložena pasivnom pušenju u djetinjstvu imaju češće simptome astme u zadnjih 12 mjeseci. Prema dobi kada su ispitanici bili izloženi pasivnom pušenju (1. godina života, 2. - 7. godina života, > 7. godine života), razlika je statistički značajna u djece koja su bila izložena od 2. do 7. godine života ($\chi^2 = 6.511$, $P = 0.039$). Dugotrajnija izloženost cigaretnom dimu ima vjerojatan kumulativni učinak i značajniji utjecaj na povećanu proizvodnju IgE-a i razvoj senzibilizacije (211). Iako se pušenje cigareta majke za vrijeme trudnoće generalno smatra rizičnim čimbenikom za razvoj astme (212), u nekim studijama nije dokazana povezanost s kasnijim simptomima astme i razinom ukupnog IgE kod rođenja (213, 214). U našoj studiji nismo utvrdili povezanost pušenja cigareta u majke tijekom trudnoće s razvojem atopijskih bolesti. S obzirom da je ispitivanje provedeno metodom upitnika bez objektivnih testova (mjerenja razina kotinina u npr. kosi), te da se pušenje tijekom trudnoće u društvu

smatra negativnim ponašanjem, postoji mogućnost sumnje u istinitost upisanih podataka (213). Također postoji mogućnost prevage ostalih protektivnih čimbenika nad rizičnim čimbenikom kao što je pušenje cigareta majke tijekom trudnoće.

Zaključno, s obzirom da se kod pušenja cigareta radi o rizičnom čimbeniku koji je moguće izbjeći, potrebno je jačanje svijesti o primarnoj prevenciji.

Virusne infekcije dišnog sustava su pozitivno povezane sa simptomima astme (214 - 219). U *in vitro* uvjetima je dokazano da epitelne stanice dišnog sustava zdravih ispitanika i bolesnika s astmom inficirane humanim rinovirusom proizvode u astmatičara manje IFN- β i IFN- λ , te na taj način postaju više prijemčive za infekciju, sporije eliminiraju infekciju, te postaju sklonije virusom induciranoj staničnoj citotoksičnosti (214, 215). U odraslih i djece s astmom su primijećene niže razine IFN- α tijekom infekcija respiratornim sincicijalnim virusom, humanim rinovirusom i virusom influence A (216 - 219). Prema nalazima istraživanja smatra se da je nedovoljan imunološki odgovor na virusne infekcije u bolesnika s astmom rezultat smanjenog antivirusnog odgovora epitelnih stanica i stanica imunološkog sustava. Zbog navedenog bolesnici s astmom su skloniji respiratornim virusnim infekcijama, a virusne respiratorne infekcije pak najčešći su uzročnik egzacerbacija astme. Rezultati ove studije pokazuju da djeca s učestalijim respiratornim infekcijama imaju češće simptome piskanja ikada ($\chi^2 = 21.324$, $p < 0.001$), alergijskog rinitisa ikada ($\chi^2 = 25.191$, $p < 0.001$) te u zadnjih 12 mjeseci ($\chi^2 = 22.134$, $p < 0.001$).

Prema rezultatima ove studije učestala uporaba paracetamola u prvoj godini života je povezana sa simptomima atopijskih bolesti (astme, alergijskog rinitisa i atopijskog dermatitisa). Prema rezultatima treće faze ISAAC studije iz 2008. godine, u koju su uključeni podaci oko 200 000 djece iz 763 centra iz 31 zemlje svijeta, učestala uporaba paracetamola je povezana s povišenim rizikom razvoja simptoma astme u dobi od 6 - 7 godina (96). Beasley i sur. su 2011. godine objavili rezultate treće faze ISAAC studije iz 113 centara iz 50 zemalja svijeta u kojoj je sudjelovalo 322 959 djece u dobi od 13 i 14 godina. Rezultati ukazuju da je paracetamol važan rizični čimbenik u razvoju atopijskih bolesti dišnih putova i kože (220). Rezultati su potvrđeni i u randomiziranoj studiji u kojoj su djeca koja su uzimala paracetamol češće hospitalizirana zbog napadaja astme u odnosu na djecu koja su uzimala ibuprofen (221). Postoji više različitih mehanizama kojima paracetamol može utjecati na razvoj simptoma atopijskih bolesti (222). Prvi

mogući mehanizam na koji paracetamol može utjecati na razvoj simptoma astme je povećani oksidativni stres, upala u dišnim putovima te pojačan Th2 odgovor. Drugi mogući mehanizam je da se uporabom paracetamola smanjio broj epizoda vrućice, zbog čega je smanjena njena moguća protektivna uloga na razvitak atopije. Naime, tijekom epizoda vrućice, važnu ulogu imaju citokini IFN- γ i IL-2, koji su predominantni citokini Th1 profila koji predstavlja značajnu protutežu razvoju Th2 (atopijskog) profila imunološkog odgovora. Treće, paracetamol može utjecati na aktivnost COX-2 (ciklooksigenaza-2) i proizvodnju prostanglandina. S obzirom da je paracetamol slab inhibitor ciklooksigenaze, nastavlja se proizvodnja prostanglandina E2 koja promovira Th2 imunološki odgovor. (222).

Također, primjena paracetamola je povezana s brojem virusnih respiracijskih infekcija, koje su pak pozitivno povezane sa simptomima atopijskih bolesti (222) pa je moguće da je taj utjecaj zapravo posredan, odnosno da se radi o surogatnom markeru koji zapravo nema neposredne povezanosti s ishodom.

U ovoj studiji djeca koja su učestalo primala antibiotike u prvoj, te drugoj i trećoj godini života imala su učestalije simptome piskanja ikada, dok su djeca s učestalom primjenom antibiotika u prvoj godini života imala i češće simptome alergijskog rinitisa ikada.

Wjst i sur. su 2001. godine objavili rezultate retrospektivne studije provedene u Njemačkoj na više od 2500 djece u dobi od 5 do 14 godina. Prema rezultatima te studije uporaba antibiotika je povezana sa simptomom piskanja u prsima (94). Kozyrskyj i sur. su proveli longitudinalnu kohortnu studiju na 13 980 djece u Kanadi. Prema rezultatima te studije, djeca koja su u prvoj godini života primala antibiotsku terapiju imala su veći rizik za razvoj simptoma astme u dobi od 7 godina (223).

Povezanost uporabe antibiotika i simptoma atopijskih bolesti možemo objasniti na više načina. Uslijed korištenja antibiotika dolazi do promjena u crijevnoj flori te nedovoljne stimulacije Th1 limfocita i prevage atopijskog (Th2) fenotipa, što kasnije može dovesti do razvoja atopijskih bolesti (94). Na rezultate studija koje potvrđuju povezanost uporabe antibiotika i pojave astme može utjecati i zakašnjelo postavljanje dijagnoze astme te prethodno liječenje komorbiditeta odnosno astmatskih epizoda antibioticima zbog pogrešno postavljene dijagnoze (224). Često se simptomi nedijagnosticirane astme liječe antibioticima kao respiratorne infekcije, što utječe na rezultate povezanosti. Također, djeca s astmom su sklonija respiratornim infekcijama (215 - 219) što dovodi

do učestalije uporabe antibiotika. Između uporabe antibiotika i drugih atopijskih bolesti (alergijski rinitis i atopijski dermatitis) je nađena povezanost nižeg stupnja nego ona utvrđena za astmu (93).

Iako se smatra da je infekcija parazitima protektivan čimbenik u razvoju atopijskih bolesti, u ovoj studiji nismo potvrdili njihovu međusobnu povezanost.

Epidemiološke studije su pokazale negativnu povezanost infekcije parazitima i senzibilizacije na okolišne alergene (126, 127). Cooper i sur. su 2003. godine objavili rezultate studije provedene na gotovo 3000 djece u dobi od 5 do 19 godina u ruralnim područjima Ekvadora. Prema utvrđenim rezultatima infestacija parazitima je negativno povezana sa senzibilizacijom na inhalacijske alergene. Rezultat se pokazao značajnijim kod infestacija jačeg stupnja (126). Studija provedena u Europi pokazala je u djece koja žive na farmama inverznu korelaciju između razine specifičnih IgE na parazite i razine specifičnih IgE na aeroalergene (128). Druga studija provedena 2005. godine u Njemačkoj na više od 4000 djece je pokazala da je infestacija parazitima negativno povezana sa senzibilizacijom na inhalacijske alergene i sa simptomima atopijskog dermatitisa (131).

Unatoč dokazanom protektivnom učinku infestacije parazitima na razvoj atopijskih bolesti, postoje studije u kojima je zamijećeno da askarijaza može povećati rizik za razvoj astme i drugih atopijskih bolesti (129). Prema rezultatima ISAAC studije provedene u Hrvatskoj na području Grada Zagreba, djeca sa simptomima atopijskih bolesti su češće imala infekciju parazitima. Iako rezultati upućuju na mogući rizik od infestacije parazitima na razvoj atopijskih bolesti, radilo se o malom broju ispitanika koji su bili izloženim infestaciji parazitima (ukupno 43 djece), zbog čega bi bilo potrebno ponoviti istraživanje na većem broju ispitanika za donošenje konačnih zaključaka (225).

Smatra se da do povećanja rizika zbog infestacije parazitima na razvoj simptoma atopijskih bolesti dolazi zbog povećanja Th2 upalnog odgovora u dišnim putovima i pojačanja bronhalne reaktivnosti (129).

Na rezultate ove studije, u kojoj nije utvrđena povezanost infestacije parazitima sa simptomima atopijskih bolesti mogao bi utjecati mali broj ispitanika. Naime, ukupno je samo 49 djece imalo infestaciju parazitima, od toga 23 djece sa simptomima atopijskih bolesti. S obzirom da na modulaciju imunološkog sustava u smislu suprimiranja

alergijskog fenotipa uz dob djeteta utječe jačina i duljina trajanja infestacije, rezultati bi također mogli objasniti i vjerojatnim kratkotrajnim infekcijama slabijeg intenziteta (124).

U ovoj studiji ispitana je i povezanost simptoma atopijskih bolesti i vakcinacije. Svi su ispitanici bili cijepljeni s DiTePer (diphtheria, tetanus, pertusis) cjepivom, zbog čega nije bilo moguće ispitati učinak DiTePer cjepiva na razvoj atopijskih bolesti. U djece koja su procijepljena za hepatitis virus B utvrđen je statistički značajno niži rizik za razvoj simptoma atopijskog dermatitisa ikada i u zadnjih 12 mjeseci. Za ostala cjepiva (difterija-tetanus, morbili-parotitis-rubeola) nije utvrđena statistički značajna povezanost sa simptomima atopijskih bolesti. Prema dosadašnjim spoznajama, učinak vakcinacije na atopijske bolesti ovisi o vrsti cjepiva. Cijepljenje protiv hripavca se smatra rizičnim čimbenikom za razvoj atopijskih bolesti jer su *Bordetela pertussis* i njeni toksini potentni induktori Th2 fenotipa (99,100). Prema rezultatima studije Grübera i sur. provedene 2003. godine u Njemačkoj, cijepljenje protiv morbila i mumpsa je negativno povezano sa simptomima atopijskog dermatitisa u 5. godini života, pri čemu zaštitna uloga raste s većom dozom cjepiva (226). Grüber i sur. su 2008. godine objavili publikaciju u kojoj je analizirano 2184 djece u dobi od 1 do 2 godine života s atopijskim dermatitisom, iz 97 centara iz 10 zemalja Europe, Južne Afrike i Australije. Prema rezultatima studije vidljiv je blagi protektivni učinak imunizacije na pojavu simptoma atopijskog dermatitisa. Pretpostavka je da vakcinacija imitirajući infekciju inhibira Th2 fenotip te na taj način smanjuje sklonost atopijskim bolestima (227).

U svih ispitanika je također provedena BCG vakcinacija. Prema rezultatima PPD testa u 2. godini života, u djece s pozitivnim nalazom testa utvrđena je statistički značajno manja učestalost simptoma atopijskog dermatitisa ikada ($\chi^2 = 7.503$, $P = 0.023$) i u zadnjih 12 mjeseci ($\chi^2 = 6.451$, $P = 0.040$), dok je u djece s pozitivnim testom u 7. godini života utvrđena statistički značajna manja učestalost simptoma piskanja u prsima ikada ($\chi^2 = 8.930$, $P = 0.012$) i u zadnjih 12 mjeseci ($\chi^2 = 16.258$, $P < 0.001$), simptoma alergijskog rinitisa ikada ($\chi^2 = 12.777$, $P = 0.002$) i u zadnjih 12 mjeseci ($\chi^2 = 14.014$, $P = 0.001$) te simptoma atopijskog dermatitisa ikada ($\chi^2 = 9.869$, $P = 0.007$). Prema navedenim rezultatima ispitanici s pozitivnim rezultatom PPD testa imaju statistički značajno manje simptoma atopijskih bolesti. Pozitivan nalaz PPD testa predstavlja

reaktivnost kože na antigen *Mycobacterium tuberculosis*, tj. radi se o odgođenom tipu hipersenzitivne reakcije (tip IV) na navedeni antigen. Rezultat se tumači prema veličini induracije na mjestu aplikacije tuberkulina nakon 48 do 72 sata. Pozitivnim nalazom testa smatra se induracija veća od 5 mm. Kod prethodno cijepljenih osoba induracija veća od 15 mm, te kod necijepljenih osoba induracija veća od 5 mm je suspekt na infekciju s *Mycobacterium tuberculosis*. Pozitivan rezultat PPD testa može također ukazivati na pojačanu reaktivnost kože koja može biti povezana s alergijskom preosjetljivosti (228). Shirakawa i sur. su proveli prvu studiju o povezanosti pozitivnog PPD testa i atopijskih bolesti gdje su dokazali da djeca sa pozitivnim PPD testom (>10 mm) imaju značajno nižu razinu IgE u krvi (105). Iako neke studije ne potvrđuju zaštitnu ulogu BCG vakcinacije i infekcije s *Mycobacterium tuberculosis*, rezultati na velikom broju ispitanika potvrđuju njihovu negativnu povezanost (106 - 109).

Djeca koja pohađaju kolektiv češće su izložena virusnim infekcijama respiratornog sustava (72), koje su, kao što je ranije objašnjeno, pozitivno povezane sa simptomima atopijskih bolesti. Rezultati naše studije ukazuju da su djeca sa simptomima piskanja u prsima i simptomima rinitisa ikada i u zadnjih 12 mjeseci češće pohađala jaslice, što odgovara rezultatu da djeca s učestalijim virusnim respiratornim infekcijama imaju češće simptome piskanja ikada, te alergijskog rinitisa ikada i u zadnjih 12 mjeseci.

Prema rezultatima ove studije djeca koja imaju braću i/ili sestre imaju nešto učestalije simptome atopijskih bolesti, ali ta razlika nije dosegla statističku značajnost dok se redoslijed poroda se nije pokazao značajnim. Prema higijenskoj hipotezi ekspozicija bakterijskim infekcijama, posebice endotoksinima, dovodi do suprimiranja Th2 fenotipa. Prema navedenoj teoriji veći broj članova kućanstva (osobito braća i/ili sestre) te redoslijed poroda mogu imati značajnu ulogu u razvoju atopijskih bolesti: djeca koja nemaju braću i/ili sestre ili su prvorodeni imaju veći rizik za razvoj atopijskih bolesti jer su izloženi manjem broju bakterijskih infekcija (229). Prema novijim rezultatima, smatra se da djeca čije obitelji imaju najmanje četvero djece imaju manji rizik za razvoj atopijskih bolesti, dok se redoslijed poroda ne smatra važnim čimbenikom rizika (230). S druge strane, kao što je ranije objašnjeno, djeca koja su izložena virusnim infekcijama češće imaju simptome atopijskih bolesti. Rezultati naše studije mogli bi se objasniti utjecajem i virusnih i bakterijskih infekcija na razvoj atopijskih bolesti, tj. djelovanjem rizičnih i protektivnih čimbenika.

Naši rezultati ukazuju da su djeca sa simptomima atopijskih bolesti kraće dojena, iako ta razlika nije dosegla statističku značajnost. Iako su podaci do sada provedenih studija o utjecaju dojenja na razvoj atopijskih bolesti kontroverzni, dojenje se ipak generalno smatra protektivnim čimbenikom (132). Kull i sur. su proveli studiju kohorte u 3825 djece (136). Djeca su u navedenoj studiji praćena tijekom 8 godina, a djeca dojena duže od 4 mjeseca imala su značajno manji rizik za razvoj astme u dobi od 8 godina. Gdalevich i sur 2001. godine proveli su meta-analizu prospektivnih studija o utjecaju dojenja na razvoj simptoma astme i atopijskog dermatitisa (137, 138). Meta-analiza o utjecaju dojenja na razvoj simptoma astme je uključivala 12 prospektivnih studija s 8183 djece koja su praćena prosječno 4,1 godinu te je utvrđen smanjeni rizik za razvoj simptoma astme u djece dojene 3 mjeseca, osobito u one s pozitivnom obiteljskom anamnezom (137). Prema rezultatima meta-analize 18 prospektivnih studija, djeca koja su prva tri mjeseca bila na prehrani samo majčinim mlijekom imala su značajno niži rizik za razvoj atopijskog dermatitisa, posebice u djece s pozitivnom obiteljskom anamnezom (138). Osim ranije navedenih studija, postoje studije u kojima se ne potvrđuje protektivni učinak dojenja na razvoj atopijskih bolesti. Wright i sur. su 2001. godine objavili studiju 926 djece praćene 13 godina (231). Rezultati pokazuju protektivan učinak dojenja na simptome piskanja tijekom prve dvije godine života. U kasnijoj dobi nije potvrđena povezanost dojenja i simptoma atopijskih bolesti, osim u djece čije majke boluju od atopijskih bolesti u kojoj je po prvi puta utvrđeno da su djeca koju su dojile majke s atopijskim bolestima, imala povećani rizik za razvoj simptoma istih.

Prema rezultatima naše studije senzibilizacija na inhalacijske alergene se smatra jednim od najvažnijih rizičnih čimbenika za razvoj atopijskih bolesti. Senzibilizaciju na inhalacijske alergene ispitali smo kožnim alergološkim ubodnim (*skin prick*) testom. Iz rezultata (Tablica 27 i 28) je vidljivo da su djeca sa simptomima astme, alergijskog rinitisa i atopijskog dermatitisa ikada i u zadnjih 12 mjeseci statistički značajno češće senzibilizirana na inhalacijske alergene, među kojima najvažniju ulogu imaju alergeni grinja kućne prašine (*D. pteronyssinus* i *D. farinae*). Uz grinju, važnu ulogu zauzimaju i alergeni *Ambrosiae trifidae*, osobito u djece sa simptomima alergijskog rinitisa. Najmanji broj ispitanika bio je senzibiliziran na alergene plijesni *Cladosporium herbarum*.

Sporik i sur. su proveli prospektivnu studiju kojom je dokazano da djeca izložena visokim razinama inhalacijskih alergena u ranoj životnoj dobi imaju veći rizik za razvoj senzibilizacije i simptoma astme (84). U kasnijim studijama je, osim izloženosti visokim razinama inhalacijskih alergena, ispitivan utjecaj njihove eliminacije na razvoj senzibilizacije. Rezultati ukazuju da u slučaju provođenja mjera eliminacije alergena u prevenciji atopije dolazi do odgode nastupa senzibilizacije (86).

Iako se mjere eliminacije alergena preporučuju kao mjera prevencije bolesti, prema rezultatima genskih studija, učinak eliminacije alergena na pojavu i razvoj atopijskih bolesti može biti dvojak (200 - 203). Učinak eliminacije alergena može biti izgubljen zbog istovremene eliminacije endotoksina koji djeluju kao protektivan čimbenik te je ukupni učinak upitan ili čak i povećava rizik (200).

Multivarijantna analiza rizičnih čimbenika je učinjena za simptome atopijskih bolesti pojedinačno u zadnjih 12 mjeseci te za razvoj senzibilizacije kako bi se provjerio nezavisni učinak pojedinih rizičnih i protektivnih čimbenika koji zapravo nikad ne djeluju samostalno te među kojima mogu postojati značajne interakcije te pristranosti. U model za multivarijantnu analizu su uključeni čimbenici rizika ili protektivni čimbenici koji su u univarijantnoj analizi pokazali statistički značajni utjecaj na svaku pojedinu atopijsku bolest.

Prema rezultatima multivarijantne analize glavni čimbenik rizika simptoma atopijskih bolesti u zadnjih 12 mjeseci je pozitivna obiteljska anamneza za atopijske bolesti. S obzirom na rezultate brojnih dosadašnjih studija (46 - 50), te naše rezultate univarijantne i multivarijantne analize, pozitivna obiteljska anamneza je vjerojatno najvažniji čimbenik rizika u razvoju atopijskih bolesti.

Za simptome astme u zadnjih 12 mjeseci je, uz pozitivnu obiteljsku anamnezu kao čimbenik rizika, kao značajni protektivni čimbenik utvrđena izloženost svinjama od 2. do 7. godine života. Riedler i sur. su u Austriji proveli studiju u više od 1000 djece o utjecaju života na farmama na razvoj atopijskih bolesti (196). Studija je uz standardizirani upitnik uključivala i objektivno mjerenje senzibilizacije kožnim ubodnim testom, a protektivni učinak kontakta s domaćim životinjama na razvoj atopijskih bolesti potvrđen je i multivarijantnom analizom. Rezultat protektivnog učinka kontakta s domaćim životinjama naše studije je očekivan, te je u skladu s rezultatima univarijantne analize te rezultatima ostalih studija o protektivnom djelovanju izloženosti

domaćim životinjama na razvoj simptoma astme (194 - 197). Izloženost duhanskom dimu, spavanje na jastuku od perja i spavanje na madracu starijem od 3 godine te pozitivan PPD test u 7. godini života, koji su se u univarijantnom modelu pokazali značajnim čimbenicima u razvoju simptoma astme zadnjih 12 mjeseci, u multivarijantnom modelu nisu pokazali značajnost.

Multivarijantnom analizom čimbenika koji mogu utjecati na razvoj simptoma alergijskog rinitisa u zadnjih 12 mjeseci, kao statistički značajni rizični čimbenici utvrđeni su pozitivna anamneza alergijske bolesti u majke i pozitivan rezultat PPD testa u 7. godini života. Kao što je ranije navedeno, većina dosadašnjih literaturnih podataka ukazuje na zaštitnu ulogu BCG vakcinacije i infekcije s *Mycobacterium tuberculosis* na razvoj atopijskih bolesti (105, 107, 108). Maćešić i sur. su u Hrvatskoj 2008. godine proveli ispitivanje u 186-ero djece i adolescenata s pozitivnim nalazom PPD testa (232). U navedenoj studiji nije utvrđena povezanost pozitivnog PPD testa i senzibilizacije na inhalacijske alergene, dok je negativna povezanost sa simptomima atopijskih bolesti utvrđena samo u ispitanika s izrazito pozitivnim PPD testom (≥ 25 mm). U skupini ispitanika s pozitivnim PPD testom od 15 - 24 mm nije utvrđena povezanost sa simptomima atopijskih bolesti. Rezultat univarijantne analize naše studije potvrđuje statistički značajnu negativnu povezanost simptoma atopijskih bolesti i pozitivnog PPD kožnog testa. S druge strane je onda rezultat multivarijantne analize neočekivan jer je suprotnog predznaka (pozitivan PPD test u 7. godini života udružen je sa simptomima alergijskog rinitisa). Navedeni rezultat možemo objasniti posrednim utjecajem drugih značajnih rizičnih i/ili protektivnih čimbenika koji su naravno isključeni pri univarijantnoj analizi. S druge strane, s obzirom na visoku procijepljenost BCG-om u našoj populaciji, moguće je da već male razlike u ekspresiji uzrokuju navedenu promjenu rezultata. Učestale respiratorne infekcije u prvoj godini života, upotreba antibiotika i paracetamola, izloženost kućnim ljubimcima i domaćim životinjama, te procijenjena povećana ekspozicija grinjama, koje su se u univarijantnom modelu pokazale značajnim čimbenicima u razvoju simptoma alergijskog rinitisa zadnjih 12 mjeseci, u multivarijantnom modelu nisu pokazale značajnost.

Multivarijantnom analizom čimbenika povezanih s atopijskim dermatitisom, utvrđeno je da uz pozitivnu obiteljsku anamnezu kao čimbenik rizika, statistički značajni protektivni čimbenik predstavlja uporaba paracetamola pri nižim vrijednostima povišene tjelesne

temperature. Nasuprot tome, prema rezultatima univarijantne analize, učestala uporaba paracetamola utvrđena je kao čimbenik rizika za razvoj atopijskih bolesti (astme, alergijskog rinitisa i atopijskog dermatitisa). Dosadašnjim studijama na velikom broju ispitanika, kao što je ranije objašnjeno, utvrđeno je da uporaba paracetamola predstavlja rizični čimbenik za razvoj simptoma atopijskih bolesti (96, 216 - 218). Navedeni rezultat možemo kao i u slučaju pozitivnog nalaza PPD u dobi od 7. godina objasniti posrednim utjecajem drugih značajnih rizičnih i/ili protektivnih čimbenika koji su naravno isključeni pri univarijantnoj analizi, ali i stvarnim učinkom koji može ukazivati da se radi o protektivnom učinku koji je povezan s liječenjem bakterijskih infekcija koje obično uzrokuju manji porast tjelesne temperature od virusnih infekcija.

Izloženost svinjama i posjedovanje tepisona iznad 7. godine života, te hepatitis virus B vakcinacija, koje su se u univarijantnom modelu pokazale značajnim čimbenicima u razvoju simptoma atopijskog dermatitisa zadnjih 12 mjeseci, u multivarijantnom modelu nisu pokazale značajnost.

Multivarijantnom analizom čimbenika povezanih s razvojem senzibilizacije na inhalacijske alergene kao statistički značajni rizični čimbenik utvrđena je samo pozitivna anamneza za atopijske bolesti u oca. Većina dosadašnjih studija je pokazala da je pozitivna obiteljska anamneza od strane oba roditelja rizičan čimbenik za razvoj atopijskih bolesti (33, 74, 111). Wu i sur su objavili studiju u kojoj su analizirali povezanost pozitivne anamneze za atopijske bolesti od strane oca i majke i razine ukupnog IgE u novorođenčadi, te u dobi od 6 mjeseci, 18 mjeseci, 3 i 6 godina života. Prema rezultatima studije pozitivna anamneza atopije od strane majke ima utjecaj na proizvodnju IgE protutijela od fetalnog razdoblja i nastavlja se tijekom života, dok pozitivna obiteljska anamneza od strane oca pokazuje svoj značaj tek u dobi od 3 godine te se povećava porastom dobi (233). Učestale respiratorne infekcije u prvoj godini života, upotreba paracetamola i antibiotika, izloženost kućnim ljubimcima i domaćim životinjama, povećana procijenjena ekspozicija grinjama iznad 7. godine života, pozitivan PPD test u 7. godini života i MoPaRu vakcinacija, a koje su se u univarijantnom modelu pokazale značajnim čimbenicima u razvoju senzibilizacije na inhalacijske alergene, u multivarijantnom modelu nisu pokazale značajnost.

6. ZAKLJUČCI

1. Međimurska županija je područje s umjerenom prevalencijom simptoma atopijskih bolesti (II. stupnja) u djece mlađe školske dobi.
2. Tijekom života 22.9% djece je imalo simptome atopijskih bolesti, od čega statistički značajno češće kod dječaka.
3. Prevalencija simptoma atopijskih bolesti ikada iznosi: za simptome astme 14.91%, alergijskog rinitisa 8.89%, te atopijskog dermatitisa 10.66%. Prevalencija simptoma atopijskih bolesti u zadnjih 12 mjeseci iznosi: za simptome astme 6.92%, alergijskog rinitisa 8.40%, te atopijskog dermatitisa 5.76%.
4. Kombinaciju simptoma atopijskih bolesti ikada je imalo 16.39% ispitanika, a zadnjih 12 mjeseci 8.98% ispitanika.
5. Uspoređujući s rezultatima drugih studija provedenih u Hrvatskoj, prevalencije astme i atopijskog dermatitisa su istog stupnja, dok je prevalencija simptoma alergijskog rinitisa nižeg stupnja.
6. Najvažniji rizični čimbenik za razvoj atopijskih bolesti je pozitivna obiteljska anamneza glede atopijskih bolesti koja povećava rizik razvoja atopijskih bolesti za 167%.
7. Izloženost kućnim ljubimcima i domaćim životinjama je viša kod djece bez simptoma atopijskih bolesti, što se uz protektivan učinak može objasniti i provođenjem mjera prevencije, osobito u djece s pozitivnom obiteljskom anamnezom. Provođenje mjera prevencije je manje izraženo kod izloženosti domaćim životinjama (svinje, perad) gdje nije nađena povezanost s pozitivnom obiteljskom anamnezom.
8. Spavanje na jastuku od perja, spavanje na madracu starijem od 3 godine i posjedovanje tepisona je češće kod djece bez simptoma atopijskih bolesti, što se uz mogući protektivan učinak može objasniti i provođenjem mjera prevencije.
9. Djeca sa simptomima atopijskih bolesti češće su se grijala na ugljen, čijim se izgaranjem oslobađa sumpor dioksid (SO₂), poznati iritans dišnog sustava.
10. Izloženost pasivnom pušenju je povezana s češćim simptomima astme u zadnjih 12 mjeseci. Nije nađena povezanost pušenja majke tijekom trudnoće i simptoma atopijskih bolesti.

11. Djeca s učestalijim respiratornim infekcijama imaju češće simptome piskanja ikada, te alergijskog rinitisa ikada i u zadnjih 12 mjeseci.
12. Učestala upotreba paracetamola u prvoj godini života pri nižim vrijednostima povišene tjelesne temperature i antibiotika u prvoj, te drugoj i trećoj godini života povećava rizik za pojavu simptoma atopijskih bolesti.
13. Nije nađena povezanost infekcije parazitima i simptoma atopijskih bolesti.
14. U djece koja su procijepljena za hepatitis virus B nađen je statistički značajno niži rizik za razvoj simptoma atopijskog dermatitisa ikada, kao i u zadnjih 12 mjeseci.
15. Prema rezultatima PPD testa u 2. godini života, kod djece s pozitivnim nalazom testa nađena je statistički značajna manja učestalost simptoma atopijskog dermatitisa, dok je kod djece s pozitivnim testom u 7. godini života nađena statistički značajna manja učestalost simptoma astme, alergijskog rinitisa i atopijskog dermatitisa.
16. Djeca koja su pohađala jaslice imaju češće simptome piskanja ikada, te alergijskog rinitisa ikada, kao i u zadnjih 12 mjeseci. Djeca koja imaju braću i/ili sestre imaju nešto učestalije simptome atopijskih bolesti, ali ta razlika nije statistički značajna. Redoslijed poroda također se nije pokazao statistički značajnim.
17. Djeca sa simptomima atopijskih bolesti su kraće dojena, iako ta razlika nije statistički značajna.
18. Važan rizični čimbenik za razvoj atopijskih bolesti je senzibilizacija na inhalacijske alergene među kojima najvažniju ulogu ima senzibilizacija na alergen grinja (*D. pteronyssinus* i *D. farinae*).
19. Multivarijantnom analizom najvažnijim rizičnim čimbenikom za razvoj simptoma atopijskih bolesti nađena je pozitivna obiteljska anamneza.

7. SAŽETAK

Cilj rada: procijeniti prevalenciju simptoma astme, alergijskog rinitisa i atopijskog dermatitisa u školske djece na području Međimurske županije i ocijeniti povezanost atopije u obitelji, te učinak faktora okoliša radi ocjene rizika za razvoj atopijskih bolesti.

Ispitanici i metode rada: Prva faza ispitivanja je provedena od siječnja do travnja 2005. godine među djecom školske dobi (3106 djece od 7 do 9 godina) u 27 osnovnih škola izabranih metodom slučajnog odabira. Podaci o prevalenciji simptoma atopijskih bolesti prikupljeni su standardiziranim ISAAC pisanim upitnikom faze I. Druga faza ispitivanja je provedena tijekom školske godine 2007./08. U ispitivanje su uključena djeca iz prve faze studije (sada u dobi od 10. do 12. godine života) te je izdvojeno 300 djece sa simptomima alergijskih bolesti i 300 zdrave djece odabrane slučajnim odabirom. U obje skupine provedeno je ispitivanje korištenjem upitnika druge faze ISAAC studije o rizičnim čimbenicima. Podaci o učestalosti infekcija i povišene tjelesne temperature (iznad 38,5 °C), učestalosti primjene antibiotika i paracetamola, podaci o vakcinaciji te rezultata PPD testa su prikupljeni uvidom u medicinsku dokumentaciju primarne zdravstvene zaštite. Djeca sa simptomima atopijskih bolesti su alergološki obrađena u Dječjoj pulmoalergološkoj ambulanti u Županijskoj bolnici Čakovec, a kod zdrave djece je od obrade učinjen kožni *skin prick* test na inhalacijske alergene.

Rezultati: 22.9% djece je ikada imalo simptome atopijskih bolesti. Učestalost simptoma tijekom života je iznosila: piskanje 14.91%, simptomi alergijskog rinitisa 8.88%, te simptomi atopijskog dermatitisa 10.66%. Ispitani su i simptomi atopijskih bolesti prisutni unatrag 12 mjeseci: piskanje 6.92%, simptomi alergijskog rinitisa 8.40%, simptomi atopijskog dermatitisa 5.76%. Najvažniji rizični čimbenici za razvoj atopijskih bolesti su pozitivna obiteljska anamneza i senzibilizacija na inhalacijske alergene. Djeca sa simptomima atopijskih bolesti su češće izložena pasivnom pušenju, grijanju na ugljen, virusnim respiratornim infekcijama, učestalijoj upotrebi paracetamola pri nižim vrijednostima povišene tjelesne temperature i antibiotika, češće su pohađala kolektiv te su kraće dojena. Djeca bez simptoma atopijskih bolesti su češće izložena kućnim ljubimcima i domaćim životinjama, češće spavaju na jastuku od perja i na madracu starijem od 3 godine i posjeduju tepisone, češće se procijepljena za hepatitis

virus B te imaju pozitivan PPD test. Multivarijantnom analizom najvažnijim rizičnim čimbenikom za razvoj simptoma atopijskih bolesti je pozitivna obiteljska anamneza.

Zaključak: rezultati pokazuju da je Međimurska županija područje s umjerenim stupnjem prevalencije simptoma alergijskih bolesti među djecom školske dobi. Od rizičnih čimbenika za razvoj atopijskih bolesti najvažniji su pozitivna obiteljska anamneza i senzibilizacija na inhalacijske alergene.

8. SUMMARY

RISK FACTORS FOR ATOPY DISEASES IN SCHOOLCHILDREN

Helena Munivrana Škvorc, 2014.

Aim of the study: To estimate the prevalence of asthma, allergic rhinitis and atopic eczema symptoms in school children in the Medjimurje County and to estimate the influence of positive family atopy and the environmental risk factors on development of atopy diseases.

Subjects and methods: First phase of the study was undertaken between January and April 2005 among the 3106 7-9 year-old school children in 27 randomly selected elementary schools. Data were collected using standardized ISAAC written questionnaire Phase I. Second phase of the study was undertaken on 2007/08 school year among randomly selected children from the first phase (300 children with and 300 children without symptoms of atopy diseases, now aged 10-12). Data about family atopy and environmental risk factors were collected using standardized ISAAC written questionnaire Phase II. Data about respiratory infections, fever, use of antibiotics and paracetamol, vaccination and PPD results were collected from medical documentation. Children with symptoms of atopy diseases were examined in Children's Pulmo Allergological Ambulance in County Hospital Čakovec, and children without symptoms of atopy diseases had *Skin prick* test preformed.

Results: 22.9% of the children had symptoms of atopy diseases at some time in their life. Estimated lifetime (ever) prevalence rates of symptoms were: wheezing 14.91%, allergic rhinitis symptoms 8.88%, and atopic dermatitis symptoms 10.66%. Estimated 12-month prevalence rates were: wheezing 6.92%, allergic rhinitis symptoms 8.40%, and atopic dermatitis symptoms 5.76%. The most important risk factors for development of atopy diseases are positive family atopy and sensitization to inhalant allergens. Children with symptoms of atopy diseases are more often exposed to secondhand smoke, coal heating, virus respiratory infections, more frequently use of paracetamol and antibiotics, kindergarten and shorter breastfeeding. Children without symptoms of atopy diseases are more often exposed to pets and farming animals, feather pillows, mattresses older than 3 years and own carpets, more vaccinated for

Hepatitis virus B and have positive PPD test. In multivariate analyses the most important risk factor is positive family atopy.

Conclusions: The results of this study show that Međimurje County is a region with moderate prevalence of atopic diseases among the pediatric population. The most important risk factors for development of atopy diseases are positive family atopy and sensitization to inhalant allergens.

9. LITERATURA

1. von Mutis E. The rising trends in asthma and allergic disease. Clin Exp Allergy 1998; 28 Suppl 5:54-9.
2. Pearce N, Sunyer J, Cheng S i sur.: Comparison of asthma prevalence in the ISAAC and the ECRHS. Eur Respir J 2000;16:420–6.
3. Asher MI, Keil U, Anderson HR i sur.: International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. Eur Respir J 1995;8:483–91.
4. von Mutis E. Influences in allergy: epidemiology and the environment. J Allergy Clin Immunol 2004; 113:373-9.
5. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? Thorax 1999; 54:268-72.
6. Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, Cogswell JJ. Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood: a prospective study. N Eng J Med 1990; 323:502-7.
7. Roitt I, Brostoff J, Male D. Immunology. 4.izd. Philadelphia: Mosby, 1996, str 144.
8. Lowe L, Čustović A, Woodcock A. Childhood asthma. Curr Allergy Asthma Rep. 2004; 4:159-65.
9. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Revision 2011, http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Report2011_May4.pdf
10. Bacharier LB, Bonner A, Carlsen K-H i sur. The European Pediatric Asthma Group. Diagnostis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. Allergy 2008; 63:5-34.
11. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. N Eng J Med 1995;332:133-8.
12. Berger WE. Allergic rhinitis in children: diagnosis and management strategies. Paediatr Drugs 2004; 6:233-50.
13. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA), Revision 2010 http://www.whiar.org/docs/ARIAReport_2010.pdf
14. Lipozenčić J, Ljubojević S, Gregurić S. Atopijski dermatitis u djece i odraslih. Acta Med Croatica 2011; 65:97-106.

15. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1993; 186:23-31.
16. Akdis CA , Akdis M, Bieber TH. Diagnosis and treatment of of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/ American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/ PRACTALL Concensus Report. *Allergy Clin Immunol* 2006; 118:52-69.
17. Lewis S, Richards D, Bynner J, Butler N, Britton J. Prospective study of risk factors for early and persistent wheezing in childhood. *Eur Respir J* 1995; 8:349-56.
18. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISSAC). *Eur Respir J* 1998; 12:315–35.
19. Eldeirawi K, Persky VW. History of ear infections and prevalence of asthma in a national sample of children aged 2 to 11 years: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 to 1994. *Chest* 2004;125:1685-92.
20. Yemaneberhan H, Bekele Z, Venn A, Lewis S, Parry E, Britton J. Prevalence of wheeze and asthma and relation to atopy in urban and rural Ethiopia. *Lancet* 1997; 350:85-90.
21. Shohat T, Golan G, Tamir R i sur. Prevalence of asthma in 13-14 yr-old schoolchildren across Israel. *Eur Respir J* 2000; 15:725-9.
22. Behbehani NA, Abal A, Syabbalo NC, Abd-Azeem A, Shareef E, Al-Momen J. Prevalence of asthma, allergic rhinitis, and eczema in 13–14-year-old children in Kuwait: an ISAAC study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85:58–63.
23. Kolbas V, Lokar R, Stanić M, Krznarić-Sučić Z. Prevalencija astme u djece školske dobi na području Zagreba. *Arhiv zašt. majke & djeteta* 1979; 23:351-63.
24. Restović-Sirotković M. Pregled dvanaestogodišnjeg rada alergološko-pulmološke ambulate u školskoj poliklinici u Splitu. *Paediatrica Croatica* 1993; 37:75-81.
25. Banac S. Prevalence of allergic childhood asthma on the islands of Cres-Lošinj. *Paediatrica Croatica* 1994; 38:7-13.
26. Aberle N, Reiner-Banovac Z. Epidemiološko ispitivanje astme u djece. *Paediatrica Croatica* 1998; 42:9-14.

27. Radonić M. Prevalencija astme u školske djece u Dubrovniku. Sveučilište u Zagrebu: Medicinski fakultet Zagreb, Magistarski rad, 2004, str. 101.
28. Kavurić-Hafner C, Matika-Šetić A. Obilježja peludne hunjavice u djece u Istri. *Paediatrica Croatica* 1996; 40:29-34.
29. Stipic-Markovic A, Pevec B, Pevec MR, Custovic A. Prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis, conjunctivitis and atopic eczema: ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) in a population of schoolchildren in Zagreb. *Acta Med Croatica* 2003; 57:281-5.
30. Banac S, Tomulic KL, Ahel V, i sur. Prevalence of asthma and allergic diseases in Croatian children is increasing: survey study. *Croat Med J* 2004; 45:721-6.
31. Munivrana H, Vorko-Jovic A, Munivrana S, Kursar M, Medlobi-Gluhak M, Vlahek P. The prevalence of allergic diseases among Croatian school children according to the ISAAC Phase One questionnaire. *Med.Sci Monit* 2007; 13:505-9.
32. Drkulec V, Navratil M, Maloča I, Plavec D, Nogalo B, Turkalj M. The prevalence of allergy disorders among croatian school children according to the socioeconomic status. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20Suppl 20:34.
33. Aberle N, Kljaić-Bukvić B, Blekić M i sur. ISAAC II: Prevalencija alergijskih bolesti u dječjoj dobi i rizični čimbenici za astmu na području Brodsko-Posavske županije. Prvi kongres hrvatskih alergologa i kliničkih imunologa s međunarodnim sudjelovanjem, svibanj 21-23; Zagreb; 2009; str 21-2.
34. Banac S. Epidemiološki aspekti alergijskih bolesti u djece. *Paediatr Croat* 2012; 56 Supl 1:71-6.
35. Weiland SK, Beasley R, Strachan D: Guidelines for the translation of questionnaires. Munster, Germany: ISAAC Phase One Coordinating Committee, 1993.
36. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351:1225-32.
37. Strachman DP, Sibbald B, Weiland SK i sur: Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8:161–76.

38. Williams H, Robertson C, Stewart A i sur: Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the international study of asthma and allergies in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:125–38.
39. Weinmayr G, Forastiere F, Weiland SK i sur. ISAAC Phase Two Study Group. International variation in prevalence of rhinitis and its relationship with sensitisation to perennial and seasonal allergens. *Eur Respir J* 2008; 32:1250-61.
40. Weinmayr G, Genuneit J, Nagel G i sur. ISAAC Phase Two Study Group. International variations in associations of allergic markers and diseases in children: ISAAC Phase Two. *Allergy* 2010; 65:766-75.
41. Flohr C, Weiland SK, Weinmayr G i sur. ISAAC Phase Two Study Group. The role of atopic sensitization in flexural eczema: findings from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Two. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121:141-147.
42. Asher MI, Montefort S, Björkstén B i sur. ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368:733-43.
43. Björkstén B, Clayton T, Ellwood P, Stewart A, Strachan D; ISAAC Phase III Study Group. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:110-24.
44. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R i sur. ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007; 62:758-66.
45. Williams H, Stewart A, von Mutius E, Cookson W, Anderson HR; International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase One and Three Study Groups. Is eczema really on the increase worldwide? *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121:947-54.
46. Koppelman GH, Los H, Postma DS. Genetic and environment in asthma: the answer of twin studies. *Eur Respir J* 1999; 13:2-4.
47. Rasanen M, Laitinen T, Kaprio J, Koskenvuo M, Laitinen LA. Hay fever--a Finnish nationwide study of adolescent twins and their parents. *Allergy* 1998; 53:885-90.

48. Lichtenstein P, Svartengren M. Genes, environments, and sex: factors of importance in atopic diseases in 7-9-year-old Swedish twins. *Allergy* 1997; 52:1079-86.
49. Ober C, Hoffjan S. Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery. *Genes Immun* 2006;7:95–100.
50. Edfors-Lubs ML. Allergy in 7000 twin pairs. *Acta Alergol* 1971; 26:249-85.
51. Marsh DG, Neely JD, Breazeale DR i sur. Linkage analysis of IL4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum immunoglobulin E concentrations. *Science* 1994; 264:1152-6.
52. Feijen M, Gerritsen J, Postma DS. Genetics of allergic disease. *British Medical Bulletin* 2000; 56:894-907.
53. Ober C, Moffat MF. The genetics of asthma. Contributory factors to the pathobiology. *Clin Chest Med* 2000; 21:245-61.
54. Mansur AH, Bishop DT, Markham AF, Britton J, Morrison JF. Association study of asthma and atopy traits and chromosome 5q cytokine cluster markers. *Clin Exp Allergy* 1998; 28:141-50.
55. Moffat MF. SPINK5: A gene for atopic dermatitis and asthma. *Clin Exp Allergy* 2004, 34:325-7.
56. Barnes KC. Atopy and asthma genes-where do we stand? *Allergy* 2000;55:803-817.
57. Moffat MF, Cookson WO. Tumor necrosis factor haplotypes and asthma. *Hum Mol Genet* 1997; 6:551-4.
58. Hizawa N, Kawaguchi M, Huang SK, Nishimura M. Role of interleukin-17F in chronic inflammatory and allergic lung disease. *Clin Exp Allergy* 2006;36:1109-14.
59. Wiesch DG, Meyers DA, Bleecker ER. Genetics of asthma. *Allergy Clin Immunol* 1999; 104:895-901.
60. Barnes KC, Neely ND, Duffy DL i sur. Linkage of asthma end total serum IgE concentration to markers on chromosome 12q: evidence from Afro-Caribbean and Caucasian population. *Genomics* 1996; 37:41-50.
61. Duroudier NP, Tulah AS, Sayers I. Leukotriene pathway genetics and pharmacogenetics in allergy. *Allergy* 2009; 64:823-39.
62. Nestorović B, Milošević K. Epigenetski utjecaj na nastanak alergijskih bolesti. *Paediatr Croat* 2012; 56Supl 1:77-80.

63. Pascual M, Davila I, Isidoro-Garcia M, Lorente F. Epigenetic aspects of the allergic diseases. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2010 Jun; 2:815-24.
64. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature* 1998;392:245-52.
65. Holt PG, Upham JW. The role of dendritic cells in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4:39-44.
66. Monteil MA, Joseph G, Chang Kit C, Wheeler G, Antoine RM. Smoking at home is strongly associated with symptoms of asthma and rhinitis in children of primary school age in Trinidad and Tobago. *Rev Panam Salud Publica* 2004; 16:193-8.
67. Cook DG, Strachan DP. Effects of maternal and paternal smoking on children's respiratory health. In:WHO, Tobacco Free Initiative (eds), International Consultation on Environmental Tobacco Smoke (ETS) and Child Health. Geneva: World Health Organisation, 1999:31-59.
68. Gangl K, Reininger R, Bernhard D, Campana R, Pree I, Reisinger J. Cigarette smoke facilitates allergen penetration across respiratory epithelium. *Allergy* 2009; 64:398-405.
69. el-Nawawy A, Soliman AT, el-Azzouni O, Amer el-S, Demian S, el-Sayed M. Effect of passive smoking on frequency of respiratory illnesses and serum immunoglobulin-E (IgE) and interleukin-4 (IL4) concentrations in exposed children. *J Tropic Paediatr* 1996; 42:166-169.
70. Latal Hajnal B, Braun-Fahrlander C, Grize L i sur. Effect of environmental tobacco smoke exposure on respiratory symptoms in children. *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129:723-30.
71. Mitchell EA, Stewart AW. ISAAC Phase One Study Group. The ecological relationship of tobacco smoking to the prevalence of symptoms of asthma and other atopic diseases in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur J Epidemiol* 2001; 17:677-73.
72. Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD, Morgan WJ, Taussig LM. Child day care, smoking by caregivers, and lower respiratory tract illness in the first 3 years of life. Group Health Associates. *Pediatrics* 1993; 91:885-892.

73. Halcken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15Suppl 16:4–32.
74. Kasznia-Kocot J, Kowalska M, Górny RL, Niesler A, Wypych-Ślusarska A. Environmental risk factors for respiratory symptoms and childhood asthma. *Ann Agric Environ Med* 2010; 17:221-9.
75. Karwowska W, Rachtan J, Wieczorek E. Effect of cigarette smoking on IgE levels and circulating lymphocytes in cord blood. *Centr Eur J Immunol* 2008; 33:228-331.
76. Brauer M, Hoek G, Smit HA i sur. Air pollution and development of asthma, allergy and infections in a birth cohort. *Eur Respir J* 2007; 29:879–88.
77. Morgenstern V, Zutavern A, Cyrys J i sur. Atopic diseases, allergic sensitization, and exposure to traffic-related air pollution in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:1331–7.
78. Nordling E, Berglind N, Melen E i sur. Traffic-related air pollution and childhood respiratory symptoms, function and allergies. *Epidemiology* 2008; 19:401–8.
79. Tunnicliffe WS, Burge PS, Ayres JG. Effect of domestic concentrations of nitrogen dioxide on airway responses to inhaled allergen in asthmatic patients. *Lancet* 1994; 344:1733–6.
80. Gauderman WJ, Avol E, Lurmann F i sur. Childhood asthma and exposure to traffic and nitrogen dioxide. *Epidemiology* 2005; 16:737–43.
81. Clark NA, Demers PA, Karr CJ i sur. Effect of early life exposure to air pollution on development of childhood asthma. *Environ Health Perspect* 2010; 118:284-90.
82. Carlsten C, Dybuncio A, Becker A. Traffic-related air pollution and incident asthma in a high-risk birth cohort. *Occup Environ Med* 2011; 68:291-5.
83. Platts-Mills TA, Rakes G, Heymann PW. The relevance of allergen exposure to the development of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:503–8.
84. Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA i sur. Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood: a prospective study. *N Engl J Med* 1990; 323:502–7.
85. Marks GB, Mirshahi S, Kemp AS i sur. Prevention of asthma during the first 5 years of life: A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:53-61.

86. Woodcock A, Lowe LA, Murray CS i sur. Early life environmental control: Effect on symptoms, sensitization and lung function at age 3 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:433-9.
87. Ahlbom A, Backman A, Bakke J i sur. „NORDPET“ Pets indoors – a risk factor for or protection against sensitisation/allergy. *Indoor Air* 1998; 8:219-35.
88. Braback L, Kjellman N-I M, Sandin A, Bjorksten B. Atopy among schoolchildren in northern and southern Sweden in relation to pet ownership and early life events. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12:4-10.
89. Johnson CC, Alford SH. Do animals on the farm and in the home reduce the risk of pediatric atopy? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2:133–9.
90. Apelberg BJ, Aoki Y, Jaakkola JJ. Systematic review: exposure to pets and risk of asthma and asthma-like symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:455–60.
91. Gereda JE, Klennert MD, Price MR i sur. Metropolitan home living conditions associated with indoor endotoxin levels. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:790–6.
92. Marra F, Lynd L, Coombes M i sur. Does antibiotic exposure during infancy lead to development of asthma? A systematic review and meta-analysis. *Chest* 2006; 129:610-8.
93. Penders J, Kummeling I, Thijs C. Infant antibiotic use and asthma risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2011; 38:295-302.
94. Wjst M, Hoelscher B, Frye C, Wichmann HE, Dold S, Heinrich J. Early antibiotic treatment and later asthma. *Eur J Med Res* 2001; 28:263-71.
95. Barragan-Meijueiro MM, Morfin-Maciel B, Nava-Ocampo AA. A Mexican population-based study on exposure to paracetamol and the risk of wheezing, rhinitis, and eczema in childhood. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2006; 16:247-52.
96. Beasley R, Clayton T, Crane J i sur. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children aged 6-7 years: Analysis from Phase Three of the ISAAC programme. *Lancet* 2008; 372:1039-48.
97. Odelram H, Granstrom M, Hedenskog S, Duchon K, Bjorksten B. Immunoglobulin E and G responses to pertussis toxin after booster immunization in relation to atopy, local reactions and aluminium content of the vaccines. *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5:118-23.

98. Karmaus W, Botezan C. Does a higher number of siblings protect against the development of allergy and asthma? A review. *J Epidemiol Community Health*. 2002; 56:209–17.
99. Pauwels R, Van der Straeten M, Platteau B i sur. The nonspecific enhancement of allergy: in vivo effects of Bordetella pertussis vaccine on IgE synthesis. *Allergy* 1983; 38:239–46.
100. Schuster A, Hofmann A, Reinhardt D. Does pertussis infection induce manifestation of allergy? *Clin Invest* 1993; 71:208–13.
101. Bernsen RM, Nagelkerke NJ, Thijs C, van der Wouden JC. Reported pertussis infection and risk of atopy in 8- to 12-yr-old vaccinated and non-vaccinated children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19:46–52.
102. Nakajima K, Dharmage SC, Carlin J i sur. Is childhood immunisation associated with atopic disease from age 7 to 32 years? *Thorax* 2007; 62:270–5.
103. Koppen S, de Groot R, Neijens HJ, Nagelkerke N, van Eden W, Rümke HC. No epidemiological evidence for infant vaccinations to cause allergic disease. *Vaccine* 2004 Sep; 22:3375-85.
104. Anderson HR, Poloniecki JD, Strachan DP i sur. ISAAC Phase 1 Study Group. Immunization and symptoms of atopic disease in children: results from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Am J Public Health* 2001; 91:1126–9.
105. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S-1, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997; 275:77-9.
106. Strannegard IL, Larsson LO, Wennergren G, Strannegard O. Prevalence of allergy in children in relation to prior BCG vaccination and infection with atypical mycobacteria. *Allergy* 1998; 53:249-54.
107. García-Marcos L, Morales Suárez-Varela M, Miner Canflanca I i sur. BCG immunization at birth and atopic diseases in a homogenous population of Spanish schoolchildren. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 137:303–9.
108. Mommers M, Weishoff-Houben M, Swaen GM i sur. Infant immunization and the occurrence of atopic disease in Dutch and German children: a nested case–control study. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38:329–34.

109. Li J, Zhou Z, An J, Zhang C, Sun B, Zhong N. Absence of relationships between tuberculin responses and development of adult asthma with rhinitis and atopy. *Chest* 2008; 133:100–6.
110. Ege MJ, Mayer M, Normand AC i sur. Exposure to environmental microorganisms and childhood asthma. *N Eng J Med* 2011; 364:701-9.
111. Sandini U, Kukkonen AK, Poussa T, Sandini L, Savilahti E, Kuitunen M. Protective and risk factors for allergic diseases in high-risk children at the ages of two and five years. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 156:339-48.
112. Sordillo JE, Hoffman EB, Celedon JC, Litonjua AA, Milton DK, Gold DR. Multiple microbial exposures in the home may protect against asthma or allergy in childhood. *Clin Exp Allergy* 2010; 40:902–10.
113. Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U i sur. Allergy and Endotoxin Study Team. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002; 347:869–77.
114. Gereda JE, Leung DY, Thatayatikom A i sur. Relation between house-dust endotoxin exposure, type 1 T-cell development, and allergen sensitisation in infants at high risk of asthma. *Lancet* 2000; 355:1680–3.
115. Kilpelainen M, Terho EO, Helenius H, Koskenvuo M. Farm environment in childhood prevents the development of allergies. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:201–8.
116. Von Ehrenstein OS, Von Mutius E, Illi S, Baumann L, Bohm O, von Kries R. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:187–93.
117. Romagnani S. The increased prevalence of allergy and the hygiene hypothesis: missing immune deviation, reduced immune suppression, or both? *Immunology* 2004; 112:352–63.
118. Caramalho I, Lopes-Carvalho T, Ostler D, Zelenay S, Haury M, Demengeot J. Regulatory T cells selectively express toll-like receptors and are activated by lipopolysaccharide. *J Exp Med* 2003; 197:403–11.
119. Liu AH. Endotoxin exposure in allergy and asthma: reconciling a paradox. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:379–92.
120. Simpson A, Martinez FD. The role of lipopolysaccharide in the development of atopy in humans. *Clin Exp Allergy* 2010; 40:209–23.

121. Huffnagle GB. The microbiota and allergies/asthma. *PLoS Pathog* 2010; 6(5):e1000549.
122. Vael C, Vanheirstraeten L, Desager KN, Goossens H. Denaturing gradient gel electrophoresis of neonatal intestinal microbiota in relation to the development of asthma. *BMC Microbiol* 2011; 11:68.
123. Fallon PG, Mangan NE. Suppression of Th2-type allergic reactions by helminth infections. *Nature Rev Immunol* 2007; 7:220–30.
124. Cooper PJ, Barreto M, Rodrigues LC. Human allergy and intestinal helminth infections: a review of the literature and discussion of a conceptual model to investigate the possible causal association. *Br Med Bull* 2006; 79-80:203–18.
125. Hoerauf A, Satoguina J, Saeftel M, Specht S. Immunomodulation by filarial nematodes. *Parasite Immunol.* 2005; 27:417–29.
126. Cooper PJ, Chico ME, Rodrigues LC i sur. Reduced risk of atopy among school age children infected with geohelminth parasites in a rural area of the tropics. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:995–1000.
127. Obihara CC, Beyers N, Gie RP i sur. Respiratory atopic disease, Ascaris-immunoglobulin E and tuberculin testing in urban South African children. *Clin Exp Allergy* 2006; 36:640–8.
128. Karadag N, Ege M, Bradley JE i sur. The role of parasitic infections in atopic diseases in rural schoolchildren. *Allergy* 2006; 61:996–1001.
129. Hunninghake GM, Soto-Quiros ME, Avila L i sur. Sensitization to *Ascaris lumbricoides* and severity of childhood asthma in Costa Rica. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:654–61.
130. Haileamlak A, Dagoye D, Williams H i sur. Early life risk factors for atopic dermatitis in Ethiopian children. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:370–6.
131. Schafer T, Meyer T, Ring J i sur. Worm infestation and the negative association with eczema (atopic/nonatopic) and allergic sensitization. *Allergy* 2005;60:1014–20.
132. Chichlowski M, German LB, Lebrilla CB, Mills DA. The influence of milk oligosaccharides on microbiota of infants: opportunities for formulas. *Ann Rev Food Sci Technol* 2011; 2:331-51.
133. Kozyrskyj AL, Bahreinian S, Azad MB. Early life exposures: impact on asthma and allergic diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11:400-6.

134. Van Odijk J. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy* 2003; 58:833-43.
135. Spiekermann GM, Walker WA. Oral tolerance and its role in clinical disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32:237-55.
136. Kull I, Melen E, Alm J i sur. Breast-feeding in relation to asthma, lung function and sensitization in young schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:1013-9.
137. Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr* 2001; 139:261-6.
138. Gdalevich M, Mimouni D, David M, Mimouni M: Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:520-7.
139. Halken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15Suppl 16:4-5, 9-32.
140. Høst A, Koletzko B, Dreborg S i sur. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) committee on hypoallergenic formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) committee on nutrition. *Arch Dis Child* 1999; 81:80-4.
141. Høst A, Halken S, Muraro A i sur. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008; 19:1-4.
142. Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT. Early solid feeding and recurrent childhood eczema: a 10-year longitudinal study. *Pediatrics* 1990; 86:541-6.
143. Thygarajan A, Burks AW. American Academy of Pediatrics recommendations on the Effects of Early Nutritional Interventions on the Development of Atopic Disease. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20: 698-702.
144. Osborn DA, Sinn JK. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4:CD003664.

145. Prescott SL, Smith P, Tang M i sur. The importance of early complementary feeding in the development of oral tolerance: concerns and controversies. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19:375–80.
146. Amre DK, Infante-Rivard C, Gautrin D i sur. Socioeconomic status and utilization of health care services among asthmatic children. *J Asthma* 2002; 39:625–31.
147. Dales RE, Choi B, Chen Y i sur. Influence of family income on hospital visits for asthma among Canadian school children. *Thorax* 2002; 57:513–7.
148. Lindbaek M, Wefring KW, Grangard EH, Ovsthus K. Socioeconomical conditions as risk factors for bronchial asthma in children aged 4–5 yrs. *Eur Respir J* 2003; 21:105–8.
149. Hancox RJ, Milne BJ, Taylor DR, i sur. Relationship between socioeconomic status and asthma: a longitudinal cohort study. *Thorax* 2004; 59:376–80.
150. Almqvist C, Egmar AC, van Hage-Hamsten M i sur. Heredity, pet ownership, and confounding control in a population-based birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:800–6.
151. Wright RJ, Finn P, Contreras JP i sur. Chronic caregiver stress and IgE expression, allergen-induced proliferation, and cytokine profiles in a birth cohort predisposed to atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:1051–7.
152. Strachan D. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989; 299:1259-60.
153. Prescott SL, Macaubas C, Smallacombe T, Holt BJ, Sly PD, Holt PG. Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. *Lancet* 1999; 353:196-200.
154. Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M i sur. Complementary feeding: a commentary by the ESPHGAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 99-110.
155. Pulverer G, Koh L, Beuth J. Immunomodulatory effects of antibiotics in influencing digestive flora. *Pathol Biol* 1993; 41:753-8.
156. Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3. Art. No.: CD000133.
157. Szajewska H. Early nutritional strategies for preventing allergic disease. *Isr Med Assoc J* 2012; 14:58-62.

158. Katz Y, Rajuan N, Goldberg MR i sur. Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:77-82.
159. Doege K, Grajecki D, Zyriax BC, Detinkina E, Zu Eulenburg C, Buhling KJ. Impact of maternal supplementation with probiotics during pregnancy on atopic eczema in childhood – a meta-analysis. *Br J Nutr* 2011; 26:1-6.
160. Ozdemir O. Any benefits of probiotics in allergic disorders? *Allergy Asthma Proc* 2010; 31:103-11.
161. Gruber C, van Stuijvenberg M, Mosca F i sur. MIPS 1 Working Group. Reduced occurrence of early atopic dermatitis because of immunoactive prebiotics among low-atopy-risk infants. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:791-7.
162. Nurmatov U, Devereux G, Sheikh A. Nutrients and foods for the primary prevention of asthma and allergy: Systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:724-33.
163. Gold MS, Kemp AS. Atopic disease in childhood. *Med J Aust* 2005; 182:298–304.
164. Nelson HS, Knoezner J, Bucher B. Effect of distance between sites and region of the body on results of skin prick tests. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:596-601.
165. Bernstein IL, Storms W, and the Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI) and the American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI): Practice parameters for allergy diagnostic testing. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75:543-624.
166. Van der Zee JS, De Groot H, Van Swieten P i sur. Discrepancies between the skin test and IgE antibody assays: study of histamine release, complement activation in vitro, and occurrence of allergen-specific IgG, *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82:270-81.
167. Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, Rancé F, Vanto T, Werfel T. EAACI/GA 2LEN Position paper: Present status of the atopy patch test. *Allergy* 2006; 61:1377-84.
168. Zrinski Topić R, Dodig S, Živčić J. Raos M. Allergen specific immunoglobulin E in children under 6 years old with total immunoglobulin E below 10 kU/L. *Labmedicine* 2011; 42:158-60.
169. Ahlstedt S, Murray CS. In vitro diagnosis of allergy:how to interpret IgE antibody results in clinical practice.*Prim Care Respir J* 2006; 15:228-36.

170. Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2012; 87:903-14.
171. Koh GC, Shek LP, Goh DY, Van Bever H, Koh DS. Eosinophil cationic protein: is it useful in asthma? A systematic review. *Respir Med* 2007; 101:696-705.
172. Edston E, van Hage-Hamsten M, Johansson SG. Tryptase - at last a useful diagnostic marker for anaphylactic death. *Allergy* 1996; 51:443-4.
173. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V i sur. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26:948-68.
174. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL i sur. Guidelines formethacholine and exercise challenge testing – 1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:309-29.
175. Komarow HD, Myles IA, Uzzaman A, Metcalfe DD. Impulse oscillometry in the evaluation of diseases of the airways in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 106:191-9.
176. DuBois AB, Botelho SY, Comroe JH. A new method for measuring airway resistance in man using a body pletismograph. *J Clin Invest* 1956; 35:327-35.
177. Weitzman RG, Wilson AF. Diffusing capacity and overall ventilation: perfusion in asthma. *Amer J Med* 1974; 57:767-74.
178. Saito A, Nishihata S. Nasal airway resistance in children. *Rhinology*. 1981;19:149-54.
179. Weschta M, Deutschle T, Riechelmann H. Nasal fractional exhaled nitric oxide analysis with a novel hand-held device. *Rhinology* 2008; 46:23-7.
180. Popov TA. Human exhaled breath analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 106:451-6.
181. Weiland SK, Björkstén B, Brunekreef B, Cookson WO, von Mutius E, Strachan DP; International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase II Study Group. Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods. *Eur Respir J* 2004; 24:406-12.
182. Riedler J, Reade T, Dalton M, Holst DI, Robertson CF. Hypertonic saline challenge in an epidemiological survey of asthma in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1632-39.

183. Lorente F, Isidoro M, Dávila I, Laffond E, Moreno E. Prevention of allergic diseases. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2007; 35:151-6.
184. Cox L, Nelson H, Lockey R i sur. Allergen immunotherapy: A practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127Suppl:1-55.
185. Calderon MA. Meta-analyses of specific immunotherapy trials. *Drugs Today* 2008; 44:31-4.
186. Turkalj M, Erceg D, Plavec D. Specifična imunoterapija alergijskih bolesti dišnog sustava. *Medicus* 2011; 2:221-7.
187. Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N. World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. In collaboration with the World Health Organization. Executive summary of the workshop report. 7–10 December 1999, Geneva, Switzerland. *Allergy* 2002; 57:841–55.
188. Suh M, Kim HH, Sohn MH, Kim KE, Kim C, Shin DC. Prevalence of allergic diseases among Korean school-age children: a nationwide cross-sectional questionnaire study. *J Korean Med Sci* 2011; 26:332-8.
189. Waser M, Schierl R, von Mutius E, Maisch S, Carr D, Riedler J et al. Determinants of endotoxin levels in living environments of farmer's children and their peers from rural areas. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:389-97.
190. Heinrich J, Gehring U, Douwe J, Koch A, Fahlbusch B, Bischof W et al. Pets and vermin are associated with high endotoxin levels in house dust. *Clin Exp Allergy* 2001; 31:1839-45.
191. Litonjua AA, Milton DK, Celedon JC, Ryan L, Weiss ST, Gold DR. A longitudinal analysis of wheezing in young children: the independent effects of early life exposure to house dust endotoxin, allergens, and pets. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:736-42.
192. Platts-Mills TA, Vaughan JW, Blumenthal K, Woodfolk JA, Sporik RB. Decreased prevalence of asthma among children with high exposure to cat allergen: relevance of the modified Th2 response. *Mediators Inflamm* 2001; 10:288-91.
193. Bornenhag CG, Sundell J, Hagerhed L, Janson S. Pet-keeping in early childhood and airway, nose and skin symptoms later in life. *Allergy* 2003; 58:939-44.
194. Braun-Fahrlander C, Gassner M, Grize L i sur. Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmer's children and their peers living in the same rural community.

- SCARPOL team. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution. *Clin Exp Allergy* 1999; 29:28-34.
195. Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W i sur; ALEX Study Team. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet*. 2001; 358:1129-33.
196. Riedler J, Eder W, Oberfeld G, Schreuer M. Austrian children living on a farm have less hay fever, asthma and allergic sensitization. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:194-200.
197. Leynaert B, Guilleud-Bataille M, Soussan i sur. Association between farm exposure and atopy, according to the CD14 C-159T polymorphism. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:658-65.
198. Bråbäck L, Hjern A, Rasmussen F. Trends in asthma, allergic rhinitis and eczema among Swedish conscripts from farming and non-farming environments. A nationwide study over three decades. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:38-43.
199. Naleway AL. Asthma and atopy in rural children: is farming protective? *Clin Med Res* 2004; 2:5-12.
200. Semic-Jusufagic A, Simpson A, Custovic A. Environmental exposures, genetic predisposition and allergic diseases: one size never fits all. *Allergy* 2006; 61:397-9.
201. von Mutius E. Gene-environment interactions in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:3-11.
202. Eder W, Klimecki WT, Yu L i sur. Toll-like receptor 2 as a major gene for asthma in children of European farmers. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:482-8.
203. Eder W, Klimecki W, Yu L i sur. Association between exposure to farming, allergies and genetic variation in CARD4/NOD1. *Allergy* 2006; 61:1117-24.
204. Platts-Mills TA, de Weck AL. Dust mite allergens and asthma - a worldwide problem. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83:416-27.
205. Sidenius KE, Hallas TE, Brygge T, Poulsen LK, Mosbech H. House dust mites and their allergens at selected locations in the homes of house dust mite-allergic patients. *Clin Exp Allergy* 2002; 32:1299-304.
206. Duhme H, Weiland SK, Rudolph P, Wienke A, Kramer A, Keil U. Asthma and allergies among children in West and East Germany: a comparison between Münster

- and Reifswald using the ISAAC phase I protocol. International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Eur Respir J* 1998; 11:840-7.
207. Kodgule R, Salvi S. Exposure to biomass smoke as a cause for airway disease in women and children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012; 12:82-90.
208. Allen RW, Mar T, Koenig J i sur. Changes in lung function and airway inflammation among asthmatic children residing in a woodsmoke-impacted urban area. *Inhal Toxicol* 2008; 20:423-33.
209. Zelikoff JT, Chen LC, Cohen MD, Schlesinger RB. The toxicology of inhaled woodsmoke. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2002; 5:269-82.
210. Mitchell EA, Stewart AW; ISAAC Phase One Study Group. International Study of Asthma and Allergy in Childhood. The ecological relationship of tobacco smoking to the prevalence of symptoms of asthma and other atopic diseases in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur J Epidemiol* 2001; 17:667-73.
211. Mlinaric A, Popovic Grle S, Nadalin S, Skurla B, Munivrana H, Milosevic M. Passive smoking and respiratory allergies in adolescents. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011; 15:973-7.
212. Horak F Jr, Fazekas T, Zacharasiewicz A i sur. The Fetal Tobacco Syndrome - A statement of the Austrian Societies for General- and Family Medicine (ÖGAM), Gynecology and Obstetrics (ÖGGG), Hygiene, Microbiology and Preventive Medicine (ÖGHMP), Pediatrics and Adolescence Medicine (ÖGKJ) as well as Pneumology (ÖGP). *Wien Klin Wochenschr* 2012; 124:129-45.
213. Tanaka K, Miyake Y. Association between prenatal and postnatal tobacco smoke exposure and allergies in young children. *J Asthma* 2011; 48:458-63.
214. Oryszczyn MP, Godin J, Annesi I, Hellier G, Kauffmann F. In utero exposure to parental smoking, cotinine measurements, and cord blood IgE. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87:1169-74.
215. Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F i sur. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med* 2005; 201:937-47.
216. Contoli M, Message SD, Laza-Stanca V i sur. Role of deficient type III interferon-lambda production in asthma exacerbations. *Nat Med* 2006; 12:1023-6.

217. Holtzman MJ, Byers DE, Benoit LA i sur. Immune pathways for translating viral infection into chronic airway disease. *Adv Immunol* 2009; 102:245-76.
218. Holtzman MJ, Patel DA, Zhang Y, Patel AC. Host epithelial-viral interactions as cause and cure for asthma. *Curr Opin Immunol* 2011; 23:487-94.
219. Gill MA, Bajwa G, George TA i sur. Counterregulation between the FcεRI pathway and antiviral responses in human plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol* 2010; 184:5999-6006.
220. Beasley RW, Clayton TO, Crane J i sur. Acetaminophen use and risk of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in adolescents: ISAAC Phase Three. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:171–8
221. Lesko SM, Louik C, Vezina RM, Mitchell AA. Asthma morbidity after the short-term use of ibuprofen in children. *Pediatrics* 2002; 109:e20.
222. Farquhar H, Stewart A, Mitchell E i sur. The role of paracetamol in the pathogenesis of asthma. *Clin Exp Allergy* 2010; 40:32–41.
223. Kozyrskyj AL, Ernst P, Becker AB. Increased risk of childhood asthma from antibiotic use in early life. *Chest* 2007; 131:1753-9.
224. Stallworth LE, Fick DM, Ownby DR, Waller JL. Antibiotic use in children who have asthma: results of retrospective database analysis. *J Manag Care Pharm* 2005; 11:657–662.
225. Stipić-Marković A, Pevec B, Radulović Pevec M, Custović A, Predović J. Allergic diseases in relationship with environmental factors in a population of school children in Zagreb, Croatia. *Arh Hig Rada Toksikol* 2004; 55:221-8.
226. Grüber C, Illi S, Lau S i sur. Transient suppression of atopy in early childhood is associated with high vaccination coverage. *Pediatrics* 2003; 111:282–8.
227. Grüber C, Warner J, Hill D, Bauchau V; EPAAC Study Group. Early atopic disease and early childhood immunization--is there a link? *Allergy* 2008; 63:1464-72.
228. Majić Milotić D, Popović-Grle S, Katalinić Janković V, Šimunović A. Usporedba nove i stare dijagnostike latentne tuberkulozne infekcije (QuantiFERON i PPD). *Liječ Vjesn* 2011; 133:396-402.
229. Matricardi PM, Franzinelli F, Franco A i sur. Sibship size, birth order, and atopy in 11,371 Italian young men. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101:439-44.

230. Goldberg S, Israeli E, Schwartz S i sur. Asthma prevalence, family size, and birth order. *Chest* 2007; 131:1747-52.
231. Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM i sur. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax*. 2001; 56:192–7.
232. Maćesić M, Turkalj M, Jelčić Z i sur. Decreased risk for atopic disorder associated with highly hyperreactive tuberculin skin test reaction in children and adolescents. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44:701-5.
233. Wu CC, Chen RF, Kuo HC. Different implications of paternal and maternal atopy for perinatal IgE production and asthma development. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012:132-142.

10. PRILOG 1. Upitnik prve faze ispitivanja.

Štovani roditelji/staratelji!

U tijeku smo provođenja značajnog istraživanja jednog segmenta zdravstvenog stanja školske djece na području Međimurske županije. Istraživanje se provodi u nizu škola na području naše Županije, a u suglasnosti županijskog Ureda za prosvjetu, kulturu, informiranje, šport i tehničku kulturu, kao i Etičkog povjerenstva Županijske bolnice Čakovec. Za svako dijete potrebno je da jedan od roditelja ili staratelja ispuni priloženi UPITNIK.

Ovo istraživanje dio je globalne međunarodne studije koja se provodi istim ovakvim upitnicima u mnogim zemljama svijeta.

Slobodni smo stoga zamoliti vas da ispunite priloženi UPITNIK. Podaci u ispunjenom UPITNIKU tretiraju se kao liječnička tajna.

Za bilo kakve daljnje informacije stojimo vam na raspolaganju.

Dr. med. Helena Munivrana

UPITNIK

Na ovom listu su pitanja o imenu, školi i datumu rođenja vašeg djeteta. Molimo vas da na ova pitanja upišete odgovore u predviđeni prostor.

Sva ostala pitanja zahtijevaju da vaš odgovor označite upisivanjem kvačice (✓) u odgovarajući kvadratić. Ukoliko učinite pogrešku, prekrižite kvadratić i označite točan odgovor. Označite samo jedan ponuđeni odgovor, osim u slučaju drugačije datih uputa.

Primjeri označavanja odgovora: Koliko dijete ima godina? ☐ godina

Je li Vaše dijete...? DA ☐

NE ☐

Naziv škole:

Današnji datum:

dan

mjesec

Ime i prezime djeteta:

Adresa:

Telefon:

Koliko dijete ima godina?

godina

Datum rođenja djeteta:

dan

mjesec

Sve sljedeće odgovore, do kraja ovog upitnika, označavajte kvačicama (✓) u odgovarajuće kvadratiće!

Kojeg je spola dijete?

☐

muškog

☐

ženskog

1a Je li vašem djetetu ikada do sada hripalo ili zviždalo u prsima? DA ☐

NE ☐

AKO JE ODGOVOR "NE" PRIJEDITE NA PITANJE 6a

2a Je li vašem djetetu hripalo ili zviždalo u prsima u zadnjih 12 mjeseci? DA ☐

NE ☐

AKO JE ODGOVOR "NE" PRIJEDITE NA PITANJE 6a

3a Koliko napada hripanja je imalo vaše dijete u zadnjih 12 mjeseci? nijedan ☐

1 do 3 ☐

4 do 12 ☐

više od 12 ☐

4a U zadnjih 12 mjeseci, koliko je često, u prosjeku, spavanje vašeg djeteta bilo ometeno hripanjem?

Hripanje ga nikada ne budi ☐

Manje od jedne noći tjedno ☐

Jednu ili više noći tjedno ☐

5a U zadnjih 12 mjeseci, je li hripanje bilo toliko jako da je ograničavalo govor djeteta na jednu ili dvije riječi između udisaja? DA ☐

NE ☐

6a Je li vaše dijete ikada imalo astmu? DA ☐

NE ☐

7a U zadnjih 12 mjeseci, je li u prsima vašeg djeteta hripalo tijekom ili nakon fizičkog napora? DA ☐

NE ☐

8a U zadnjih 12 mjeseci, je li vaše dijete noću suho kašljalo, ne uzimajući u obzir kašalj zbog prehlade ili infekcije dišnih puteva? DA ☐

NE ☐

Pitanja na ovome listu odnose se na smetnje na nosu vašeg djeteta koje se javljaju kada nema prehladu ili gripu.

- 1b Je li vaše dijete ikada do sada imalo smetnje u vidu kihanja, ili curenja, ili začepljenosti nosa, a da nije imalo prehladu ili gripu? DA ☐
NE ☐

AKO JE ODGOVOR "NE" PRIJEDITE NA PITANJE 6b

- 2b U zadnjih 12 mjeseci, je li vaše dijete imalo smetnje u vidu kihanja, ili curenja, ili začepljenosti nosa, a da nije imalo prehladu ili gripu? DA ☐
NE ☐

AKO JE ODGOVOR "NE" PRIJEDITE NA PITANJE 6b

- 3b U zadnjih 12 mjeseci, jesu li te smetnje na nosu bile popraćene svrbežom i suzenjem očiju? DA ☐
NE ☐

- 4b Tijekom kojih od zadnjih 12 mjeseci su se te smetnje na nosu javljale? (Označite mjesece s tegobama)

siječanj ☐
veljača ☐
ožujak ☐
travanj ☐

svibanj ☐
lipanj ☐
srpanj ☐
kolovoz ☐

rujan ☐
listopad ☐
studen ☐
prosinac ☐

- 5b Uolikoj su mjeri, u zadnjih 12 mjeseci, te smetnje na nosu remetile dnevne aktivnosti vašeg djeteta?

nimalo ☐
malo ☐
umjereno ☐
prilično ☐

-
- 6b Je li vaše dijete ikada do sada imalo peludnu hunjavicu? DA ☐
NE ☐

1c Je li vaše dijete ikada imalo svrbljivi osip koji se pojavljivao i nestajao tijekom najmanje šest mjeseci? DA ☐
NE ☐

AKO JE ODGOVOR "NE" PRIJEDITE NA PITANJE 7c

2c Je li vaše dijete imalo taj svrbljivi osip bilo kada tijekom zadnjih 12 mjeseci? DA ☐
NE ☐

AKO JE ODGOVOR "NE" PRIJEDITE NA PITANJE 7c

3c Je li taj svrbljivi osip bilo kada zahvaćao neko od sljedećih mjesta: DA ☐
NE ☐
pregibi laktova, iza koljena, ispred gležnjeva, ispod stražnjice, ili oko vrata, ušiju ili očiju?

4c U kojoj dobi djeteta se taj svrbljivi osip prvi puta pojavio? prije 2. godine života ☐
u dobi 2 - 4. godine ☐
nakon 5. godine života ☐

5c Je li se taj osip potpuno povukao bilo kada tijekom zadnjih 12 mjeseci? DA ☐
NE ☐

6c U zadnjih 12 mjeseci, koliko često, u prosjeku, se vaše dijete budilo noću zbog tog svrbljivog osipa? nijednom u zadnjih 12 mjeseci ☐
manje od jedne noći tjedno ☐
jednu ili više noći tjedno ☐

7c Je li vaše dijete ikada imalo ekcem (suha, crvena koža koja svrbi)? DA ☐
NE ☐

11. PRILOG 2. Upitnik druge faze ispitivanja.

UPITNIK

Na ovom listu su pitanja o imenu i datumu rođenja vašeg djeteta. Molimo vas da na ova pitanja upišete odgovore u predviđeni prostor.

Sva ostala pitanja zahtijevaju da vaš odgovor označite upisivanjem kvačice (✓) u odgovarajući kvadratić. Ukoliko učinite pogrešku, prekrižite kvadratić i označite točan odgovor. Označite samo jedan ponuđeni odgovor, osim u slučaju drugačije datih uputa.

Datum popunjavanja upitnika: _____

Ime i prezime djeteta: _____

Adresa: _____

Telefon: _____

Koliko dijete ima godina: _____

Datum rođenja djeteta: _____

Potpis roditelja ili staratelja _____

Sadašnji liječnik vašeg djeteta _____

PODACI O DJETETOVU ZDRAVLJU

1. Je li vaše dijete u zadnjih 12 mjeseci noću imalo kašalj, a da nije imalo prehladu s temperaturom ili hunjavicu?

DA ☐

NE ☐

2. Je li vaše dijete u zadnjih 12 mjeseci, često, odmah nakon buđenja, počelo kašljati?

☐

DA ☐

NE

3. Je li vaše dijete bilo kada do sada imalo kod disanja zvukove u prsnom košu, koji su zvučali kao zviždanje?

DA ☐

NE ☐

**AKO JE ODGOVOR “NE”, PRIJEDITE NA 9. PITANJE, A AKO JE „DA“
NASTAVITE**

4. Je li vaše dijete imalo u zadnjih 12 mjeseci kod disanja zvukove u prsnom košu koji su zvučali kao zviždanje?

DA ☐

NE ☐

**AKO JE ODGOVOR “NE,” PRIJEDITE NA PITANJE 8a, A AKO JE “DA”
NASTAVITE**

5. Koliko je napadaja otežanog disanja sa zvukovima u prsnom košu, koji su zvučali kao zviždanje, imalo vaše dijete u zadnjih 12 mjeseci ?

nijedan napadaj ☐

1 - 3 ☐

4 - 12 ☐

> 12 ☐

6. Koliko se je često vaše dijete budilo zbog otežanog disanja sa zviždanjem u **zadnjih 12 mjeseci**?

nije se zbog toga budilo ☐

manje od jedne noći na tjedan ☐

jednu ili više noći na tjedan ☐

7. Je li otežano disanje sa zviždanjem, **u zadnjih 12 mjeseci**, ponekad bilo tako jako da je dijete moralo “uzeti zrak” nakon 1 ili 2 riječi?

DA ☐

NE ☐

8.a) U kojoj dobi vašeg djeteta ste primijetili **prvi puta** zviždajuće zvukove kod disanja?

U dobi od _____ godina, odnosno, ako se je javilo unutar prve godine života, _____ mjeseci.

8.b) U kojoj dobi vašeg djeteta ste primijetili **zadnji puta** zviždajuće zvukove kod disanja?

U dobi od _____ godina.

9. Je li vaše dijete u **zadnjih 12 mjeseci**, tijekom, ili nakon veće fizičke aktivnosti, imalo zviždajuće disanje?

DA ☐

NE ☐

10. Je li vaše dijete, **bilo kada** do sada, imalo napadaje kratkoće daha ili teškog disanja?

DA ☐

NE ☐

AKO JE ODGOVOR "NE", PRIJEĐITE NA 12. PITANJE, A AKO JE "DA" NASTAVITE

11. Je li vaše dijete u **zadnjih 12 mjeseci** imalo napadaje kratkoće daha ili teškog disanja? ☐

DA ☐

NE ☐

12. Je li vaše dijete u **zadnjih 12 mjeseci** imalo astmu?

DA ☐

NE ☐

*Molimo odgovorite na sljedeća pitanja, **samo ako** je kod vašeg djeteta, **bilo kada do sada, ustanovljena jedna ili više poteškoća ili bolesti** ovdje navedenih:*

napadaj kratkoće daha ili teškog disanja

ili zviždanje u prsnom košu kod disanja

ili astma

ili astmatski, spastični ili opstruktivni bronhitis

*Ako ni jedno od gore navedenih činjenica ne odgovara poteškoćama primijećenim u vašeg djeteta, molimo vas da prijedete na **pitanje 13.***

A) Koliko često su se ustanovile te poteškoće s disanjem u **zadnjih 12 mjeseci**?

nijednom ☐

1 - 3 puta ☐

4 - 12 puta ☐

> 12 puta ☐

B) U kojoj dobi djeteta je ova bolest ustanovljena prvi puta?

Astma sa _____ godina, a ako je bilo unutar 1. god života, u _____ mjesecu.

Astmatski, spastični ili opstruktivni bronhitis sa _____ godina, ako je bilo unutar 1. god. života, u _____ mjesecu

Sljedeća pitanja odnose se na poteškoće na očima i nosu

13. Je li vaše dijete, bilo kada do sada, imalo napadaje kihanja, curenje iz nosa, začepljen nos ili svrbež nosa, a da nije bilo prehladeno?

DA ☐
NE ☐

AKO JE ODGOVOR “NE”, PRIJEĐITE NA 19. PITANJE, A AKO JE “DA” NASTAVITE

14. Je li vaše dijete u zadnjih 12 mjeseci imalo napadaje kihanja, curenje iz nosa, začepljen nos ili svrbež nosa, a da nije bilo prehladeno?

DA ☐
NE ☐

Ako DA, jesu li te smetnje trajale

manje od 4 dana u tjednu ☐
više 4 dana u tjednu ☐
manje od 4 tjedna ☐
više od 4 tjedna ☐

15. Je li vaše dijete u zadnjih 12 mjeseci, istovremeno s poteškoćama na nosu, imalo svrbež i suzenje očiju ?

DA ☐
NE ☐

AKO JE ODGOVOR “NE”, PRIJEĐITE NA 23. PITANJE, A AKO JE “DA” NASTAVITE

16. U kojem mjesecu su u zadnjih 12 mjeseci ustanovljene poteškoće s nosom?

siječanj	<input type="checkbox"/>	svibanj	<input type="checkbox"/>	rujan	<input type="checkbox"/>
veljača	<input type="checkbox"/>	lipanj	<input type="checkbox"/>	listopad	<input type="checkbox"/>
ožujak	<input type="checkbox"/>	srpanj	<input type="checkbox"/>	studen	<input type="checkbox"/>
travanj	<input type="checkbox"/>	kolovoz	<input type="checkbox"/>	prosinac	<input type="checkbox"/>

17. Je li vaše dijete u zadnjih 12 mjeseci, zbog poteškoća s nosom, imalo smetnje
sna?

DA

☐

NE

☐

18. Je li vaše dijete, zbog poteškoća s nosom, u **zadnjih 12 mjeseci** imalo smetnje u
normalnom radu i učenju ?

DA

☐

NE

☐

19. Koliko je jako vaše dijete u zadnjih 12 mjeseci, kada je imalo poteškoća s nosom,
bilo ograničeno u dnevnim aktivnostima?

nije bilo ograničeno

☐

malo

☐

srednje jako

☐

20. Jesu li te smetnje nosa kod vašeg djeteta izazivale neugodu?

DA

☐

NE

☐

21. U kojoj dobi vašeg djeteta ste primijetili **prvi puta** napadaje kihanja, curenje iz
nosa, začepljen nos ili svrbež nosa, a da nije bilo prehladeno?

U dobi od _____ godina.

22. U kojoj dobi vašeg djeteta ste primijetili **zadnji puta** napadaje kihanja, curenje iz
nosa, začepljen nos ili svrbež nosa, a da nije bilo prehladeno?

U dobi od _____ godina.

Sljedeća pitanja odnose sa na poteškoće s kožom

23. Je li vaše dijete, bilo kada do sada, dobilo osip po koži koji je svrbio i koji se pojačavao ili smanjivao kroz najmanje 6 mjeseci ?

DA ☐
NE ☐

AKO JE ODGOVOR “NE”, PRIJEĐITE NA 29. PITANJE, A AKO JE “DA”
NASTAVITE

24. Je li se taj osip pojavio kod vašeg djeteta u zadnjih 12 mjeseci?

DA ☐
NE ☐

25. Je li se taj osip javio, bilo kada do sada, na jednom od sljedećih mjesta na tijelu:
pregibu laktova, koljenskoj jami, nožnim zglobovima, ručnim zglobovima, licu, vratu?

DA ☐
NE ☐

26. U kojoj dobi života se taj osip, koji svrbi, javio prvi puta?

prije 2. godine života ☐
između 2. i 4. god. života ☐
nakon 4. god. života ☐

27. Je li se taj osip, koji svrbi, ikada u zadnjih 12 mjeseci u potpunosti povukao?

DA ☐
NE ☐

28. Koliko se često vaše dijete u zadnjih 12 mjeseci noću budilo zbog tog osipa?

nijednom u 12 mjeseci ☐
manje od jedne noći na tjedan ☐
jednu ili više noći tjedno ☐

29. Je li vaše dijete, ikada do sada, imalo ekcem (atopični ekcem, endogeni ekcem, neurodermitis)?

DA ☐

NE ☐

30. Je li liječnik ustanovio taj neurodermitis?

DA ☐

NE ☐

31. Koliko često je vaše dijete do sada imalo kašalj?

nije nikada imalo ☐

1 do 2 puta godišnje ☐

više od 2 puta godišnje ☐

Ako **DA**, koliko dugo je taj kašalj trajao?

do dva tjedna ☐

više od dva tjedna ☐

32. Koliko često je vaše dijete u prvoj godini života imalo infekcije dišnih putova?

nijednom ☐

1 do 2 puta ☐

3 do 5 puta ☐

6 do 9 puta ☐

više od 10 puta ☐

33. Koliko često je vaše dijete u drugo i trećoj godini života imalo infekcije dišnih putova?

nijednom ☐

1 do 2 puta ☐

3 do 5 puta ☐

6 do 9 puta ☐

više od 10 puta ☐

34. Koliko često je vaše dijete u prvoj godini života imalo povišenu temperaturu (više od 38,5 °C)?

- nijednom ☐
- 1 do 2 puta ☐
- 3 do 4 puta ☐
- više od 4 puta ☐

35. Pri kojoj temperaturi dajete djetetu lijekove za snižavanje temperature (paracetamol)?

- kod 38 °C ☐
- kod 38,5 stup °C ☐
- kod 39,5 °C ☐

36. Koliko često je vaše dijete u prvoj godini života primalo antibiotike više od 3 dana za redom?

- nijednom ☐
- 1 do 2 puta ☐
- 3 do 5 puta ☐
- 6 do 9 puta ☐
- 10 ili više puta ☐

37. Koliko često je vaše dijete u drugo i trećoj godini života primalo antibiotike više od 3 dana za redom?

- nijednom ☐
- 1 do 2 puta ☐
- 3 do 5 puta ☐
- 6 do 9 puta ☐
- 10 ili više puta ☐

38. Je li vaše dijete bilo ikada kod liječnika zbog bolova u trbuhu koji su bili uzrokovani glistama?

- nikada ☐
- jednom ☐
- 2 do 3 puta ☐
- više od 3 puta ☐

39. Je li vaše dijete bilo u jaslama (u dnevnom boravištu ili samo privremeno)?

Da ☐

Ako **da**, od _____ do _____ mjeseca.

Ne ☐

40. Je li vaše dijete bilo u vrtiću?

Da ☐

Ako **da**, od _____ do _____ godine.

Ne ☐

41. Ima li vaše dijete brata ili sestru blizanca, ili drugu braću ili sestre ako su rođeni kao npr. trojke, četvorke?

Da ☐

Ako **da**:

blizanci ☐

Ne ☐

trojke ☐

Četvorke ☐

42. Koliko braće i sestara ima vaše dijete (uključujući polubraću/polusestre)?

Nema braću/sestre

☐

Ima _____ brata/sestre

☐

43. Koje po redu je rođeno vaše dijete?

Prvo

☐

Drugo

☐

Treće

☐

Četvrto ili kasnije

☐

44. Jesu li članovi uže obitelji imali ili imaju alergijske bolesti, kao što su astma, alergijski rinitis, atopijski dermatitis ?

DA

☐

NE

☐

Ako DA, koji članovi obitelji?

majka

☐

majčina braća/sestre

☐

otac	<input type="checkbox"/>	očeva braća/sestre	<input type="checkbox"/>
majka i otac	<input type="checkbox"/>	djed i/ili baka po ocu	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
brat i/ili sestra		djed i/ili baka po majci	

45. Koliko rođene braće i sestara vašeg djeteta pati ili je patilo od jedne od sljedećih bolesti (tu se ne računaju polu-braća/sestre)?

broj braće / sestara

astma _____ / _____

alergijska upala nosa _____ / _____

atopijski dermatitis (neurodermitis, ekcem...) _____ / _____

46. Je li rođena majka **ikada imala** jednu od sljedećih bolesti?

astmu	DA	<input type="checkbox"/>	NE	<input type="checkbox"/>
alergijsku upalu nosa	DA	<input type="checkbox"/>	NE	<input type="checkbox"/>
atopijski dermatitis (neurodermitis, ekcem)	DA	<input type="checkbox"/>	NE	<input type="checkbox"/>

47. Je li rođeni otac **ikada imao** jednu od sljedećih bolesti?

astmu	DA	<input type="checkbox"/>	NE	<input type="checkbox"/>
alergijsku upalu nosa	DA	<input type="checkbox"/>	NE	<input type="checkbox"/>
atopijski dermatitis (neurodermitis, ekcem)	DA	<input type="checkbox"/>	NE	<input type="checkbox"/>

48. Koje ste od sljedećih kućnih ljubimaca imali u kući?

	psa	mačku	hrčka	ptice
povremeno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
stalno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
u 1. god života	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
od 2. - 7. god. života	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
nakon 7. god. života	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

49. Je li vaše dijete imalo redovito kontakt sa sljedećim životinjama (npr. kod vaših prijatelja)?

	pas	mačka	hrčak	ptice
povremeno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
stalno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
u 1. god života	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
od 2 - 7. god. života	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
nakon 7. god. života	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

50. Je li vaše dijete imalo redovito kontakt sa sljedećim životinjama?

	perad	svinje	krave	konji	kunići	ostalo
povremeno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
stalno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
u 1. god života	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
od 2 - 7. god. života	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
nakon 7. god. života	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

51. Je li majka djeteta pušila cigarete za vrijeme trudnoće?

DA ☐ NE ☐ Povremeno ☐

Ako **DA**, koliko prosječno cigareta na dan

1 - 5	<input type="checkbox"/>	11 - 15	<input type="checkbox"/>	više od	<input type="checkbox"/>
20	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		

6 - 10

16 - 20

52. Puši li se u vašem domaćinstvu u prostoru gdje dijete boravi?

DA ☐NE ☐Ako **DA**,povremeno ☐ ukupno koliko godina_____stalno ☐u 1. godini života ☐od 2. do 7. godine života ☐iznad 7. godine života ☐53. Koliko se cigareta prosječno dnevno popuši u tom prostoru?

do 10

10 - 20

više od

20

povremeno ☐☐☐stalno ☐☐☐u 1. god. života ☐☐☐od 2. - 7. god. ☐☐☐iznad 7. god. ☐☐☐

54. Je li vaše dijete dojeno?

DA ☐NE ☐Ako **DA**, koliko dugo?do 3 mj. ☐4 - 6 mj. ☐7 - 12 mj. ☐više od 12 mj. ☐

55. Je li vaše dijete spavalo na jastuku od perja?

☐

DA

NE

☐

Ako **DA**,

povremeno

☐

stalno

☐

u 1. godini života

☐

od 2. do 7. godine života

☐

iznad 7. godine života

☐

56. Koliko je bio star madrac na kojem je spavalo vaše dijete?

manje od 3 godine

više od 3 godine

u 1. god. života

☐☐

od 2. - 7. god.

☐☐

iznad 7. god.

☐☐

57. Je li se u prostoriji gdje spava vaše dijete nalazio tepison?

DA

☐

NE

☐

Ako **DA**,

povremeno

☐

stalno

☐

u 1. godini života

☐

od 2. do 7. godine života

☐

iznad 7. godine života

☐

58. Kakvu vrstu grijanja imate u prostorijama gdje dijete boravi?

plin

ulje

struja

drva

ugljen

centralno

povremeno

☐☐☐☐☐☐

stalno

☐☐☐☐☐☐

u 1. god života

☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

od 2 - 7. god. života

nakon 7. god. života

☐☐
☐☐☐☐☐

59. Koliko često je majka **za vrijeme trudnoće** uzimala antibiotike više od tri dana za redom?

nijednom

☐

1 do 2 puta

☐

3 do 4 puta

☐

više od 4 puta

☐

12. PRILOG 3. Uvid u medicinsku dokumentaciju ispitanika.

Datum popunjavanja: _____

Ime i prezime djeteta: _____

Datum rođenja djeteta: _____

Nadležni liječnik _____

Broj respiratornih infekcija _____

Učestalost povišene tjelesne temperature _____

Primjena paracetamola u prvoj godini života _____

Broj primjene antibiotika u prvoj godini života _____

Broj primjene antibiotika u drugoj i trećoj godini života _____

Vakcinacija:

BCG _____

Polio _____

Di Te Per _____

Mo Pa Ru _____

Di TE _____

Hep B _____

PPD test:

2. godina života _____

7. godina života _____

13. PRILOG 4. Kožno testiranje.

Datum testiranja: _____

Ime i prezime djeteta: _____

Datum rođenja djeteta: _____

Ime i prezime roditelja/staratelja _____

Potpis roditelja da je upoznat sa istraživanjem i mogućim rizicima kožnog testa te da pristaje da njegovo/njezino dijete sudjeluje u istraživanju _____

REZULTATI KOŽNOG TESTIRANJA:

Histamin _____ mm mješavina trava _____ mm

D. pteronyssinus _____ mm ambrosia trifida _____ mm

D. Farinae _____ mm alternaria tenius _____ mm

epitel mačke _____ mm cladosporium herbarum _____ mm

epitel psa _____ mm žohar _____ mm

mješavina stabala _____ mm negativna kontrola _____ mm

Testiranje izvršio/la: _____

14. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 17.01.1981. godine u Varaždinu gdje sam završila osnovnu školu, osnovnu muzičku školu te Prirodoslovno-matematičku gimnaziju. Nakon završenog srednjoškolskog obrazovanja upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu 1998. godine. Tijekom studija sam bila demonstrator iz patologije, a 2004. godine dobitnica sam Rektorove nagrade za rad "Epidemiološko ispitivanje alergijskih bolesti dišnog sustava u djece (astme i polenoze)". Diplomirala sam 2004. godine s prosjekom ocjena 4,03. Nakon pripravničkog staža u Općoj bolnici Varaždin položila sam stručni ispit 2005. godine. Od 2006. godine zaposlena sam na Odjelu pedijatrije Opće bolnice Varaždin, a od 2007. godine u Dječjoj bolnici Srebrnjak. U srpnju 2011. godine položila sam specijalistički ispit iz pedijatrije na KBC-u Rebro. U akademskoj godini 2004./2005. upisala sam doktorski poslijediplomski studij Biomedicina i zdravstvo na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Objavila sam četiri znanstvena rada (peti u postupku objavljivanja), te sam aktivno sudjelovala na europskim i domaćim kongresima. Od 2004. godine članica sam Hrvatske liječničke komore, od 2008. godine članica sam Europske akademije za alergologiju i kliničku imunologiju, a od 2009. godine članica sam Hrvatskog društva za alergologiju i kliničku imunologiju.

POPIS OBJAVLJENIH RADOVA:

1. Munivrana H, Munivrana S. Allergy diseases in childhood. Acta Med 2006: 1-10 (članak, stručni).
2. Munivrana H. Childhood asthma. Acta Med 2006: 50-55 (pregledni članak).
3. Munivrana H, Vorko-Jovic A, Munivrana S, Kursar M, Medlobi-Gluhak M, Vlahek P. The prevalence of allergic diseases among Croatian school children according to the ISAAC Phase One questionnaire. Med.Sci Monit, 2007; 13(11): CR505-509. (članak, znanstveni).
4. Mlinaric A, Popovic Grle S, Nadalin S, Skurla B, Munivrana H, Milosevic M. Passive smoking and respiratory allergies in adolescents. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2011 Aug; 15(8):973-7(članak, znanstveni).

5. Gudelj I, Mrkić Kobal I, Munivrana Škvorc H, Miše K, Vrbica Ž, Plavec D, Tudorić N. Intraregional differences in asthma prevalence and risk factors for asthma among adolescents in Split-Dalmatia County, Croatia. *Med.Sci Monit*, 2012; 18(3): PH. (članak, znanstveni).
6. Munivrana Skvorc H, Plavec D, Munivrana S, Skvorc M, Nogalo B, Turkalj M. Prevalence of and risk factors for the development of atopic dermatitis in schoolchildren aged 12-14 in northwest Croatia. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014 Mar-Apr; 42(2):142-8 (članak, znanstveni).
7. Munivrana Škvorc H, Plavec D, Munivrana Š, Škvorc M, Turkalj M, Nogalo B. Prevalencija alergijskih bolesti u mlađe školske djece na području Međimurske županije (Isaac faza I). *Liječnički vijesnik*. 136 (2014); 73 - 78. (članak, znanstveni).